

## PARENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)Date of mailing (day/month/year)  
22 March 2001 (22.03.01)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

WANNER, Klaus  
Kreillerstrasse 122  
D-81825 München  
ALLEMAGNE

Applicant's or agent's file reference W-1	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>		
International application No. PCT/EP99/06486	International filing date (day/month/year) 03 September 1999 (03.09.99)		

1. The following indications appeared on record concerning:				
<input checked="" type="checkbox"/> the applicant <input type="checkbox"/> the inventor <input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative				
Name and Address WANNER, Klaus Kreillerstrasse 122 D-81825 München Germany	State of Nationality DE		State of Residence DE	
	Telephone No.			
	Facsimile No.			
	Teleprinter No.			

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:				
<input type="checkbox"/> the person <input type="checkbox"/> the name <input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence				
Name and Address BDD BEROLINA DRUG DEVELOPMENT AB Sjödala Gard Sjödalavägen 85 S-23335 Svedala Sweden	State of Nationality SE		State of Residence SE	
	Telephone No.			
	Facsimile No.			
	Teleprinter No.			

3. Further observations, if necessary: <b>The applicant identified in Box No.1 is to be considered as applicant/inventor for US only, since he assigned his rights for all designated States except US to a new applicant as indicated below.</b>				
--	--	--	--	--

4. A copy of this notification has been sent to:				
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office <input type="checkbox"/> the International Searching Authority <input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority		<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned <input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned <input type="checkbox"/> other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Dominique DELMAS Telephone No.: (41-22) 338.83.39
---	--

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
 United States Patent and Trademark  
 Office  
 Box PCT  
 Washington, D.C.20231  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 11 May 2000 (11.05.00)	Applicant's or agent's file reference W-1
International application No. PCT/EP99/06486	Priority date (day/month/year) 05 September 1998 (05.09.98)
International filing date (day/month/year) 03 September 1999 (03.09.99)	
Applicant WANNER, Klaus et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

03 April 2000 (03.04.00)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

\_\_\_\_\_

2. The election  was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer C. Villet Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

Translation  
SD60

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference W-1	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/06486	International filing date (day/month/year) 03 September 1999 (03.09.99)	Priority date (day/month/year) 05 September 1998 (05.09.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 207/16, 207/08, 409/14, A61K 31/401, 31/4015, 31/40, A61P 25/00		
Applicant BDD BEROLINA DRUG DEVELOPMENT AB		

<ol style="list-style-type: none"><li>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</li><li>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.</li></ol>
<ol style="list-style-type: none"><li>3. This report contains indications relating to the following items:<ol style="list-style-type: none"><li>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</li><li>II <input type="checkbox"/> Priority</li><li>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</li><li>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</li><li>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</li><li>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</li><li>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</li><li>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</li></ol></li></ol>

Date of submission of the demand 03 April 2000 (03.04.00)	Date of completion of this report 12 October 2000 (12.10.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/EP99/06486

**I. Basis of the report**

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

the international application as originally filed.

the description, pages 1-73, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

the claims, Nos. 1-15, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

the description, pages \_\_\_\_\_

the claims, Nos. \_\_\_\_\_

the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/EP99/06486

**III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

the entire international application.

claims Nos. 1

because:

the said international application, or the said claims Nos. \_\_\_\_\_ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

See separate sheet

the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

no international search report has been established for said claims Nos. 1.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 99/06486

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

The subject matter of Claim 1 was not searched.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/EP 99/06486

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	7, 8, 15	YES
	Claims	2-6, 9-14	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	2-15	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	2-15	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations****1. Prior Art**

The following documents cited in the research report

D1 = WO-97/45115

D2 = GB-2 145 081

D3 = WO-87/00171

D4 = US-4 514 414

were considered for the substantive examination.

**2. Novelty**

Claims 2-6, 9-11, 13 and 14 do not meet the requirements of PCT Article 33(2). D1 and D2 describe compounds (D1: B12; D2: Claim 2 and example 1) which are included by the cited claims. Compounds with Z = Y<sup>2</sup>CO and GABA neurotransmission are not described in D1 and D2.

**3. Inventive Step**

The present application does not meet the requirements of PCT Article 33(3) either.

D1, D3 and D4 equally represent the closest prior art. All three documents disclose structurally close pyrrolidine derivatives that have a single structural difference from the present compounds and that also can be used against illnesses of the central nervous system. D1 discloses pyrrolidine-2-ester skeleton and the 1-substituent; other 1-substituents are known from D3 and D4. The person skilled in the art would thus arrive at the present new compounds by simple combination of D1 with D3 or D4 and expect that they also have an active effect on the central nervous system. It nevertheless has to be stated that some definitions of the present claims go beyond the definitions principally known from D1, D3 and D4 and can in particular not be regarded as an admissible generalisation of the present examples. Moreover open definitions, such as "optionally substituted" are to be regarded as too theoretical if there is no further specification. The problem on which the present application is based therefore has to be seen as the provision of new pyrrolidine derivatives with unexpected characteristics over the closest prior art. In the absence of comparable data or other suitable information it is not possible to judge whether this problem has been solved or not. If comparative tests were to be done, they would have to fulfil the requirement of greatest possible structural similarity and in a way that credibly allows ascribing the one or other surprising characteristics to the essential differentiating feature.

Although D1 describes another effective mechanism (glycine transport) and does not disclose anything

on GABA uptake, the present application lacks the experimental evidence to show both that the relevant compounds really are GABA uptake inhibitors and that this leads to a different set of effects than the one of the D1 compounds, which would at least provide a basis for an inventive claim over D1.

**4. Industrial Applicability**

The PCT does not contain uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claims 14 and 15. Patentability may depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise the industrial applicability of claims to the use of a compound in a medical treatment; it does, however, allow claims to the first use of a known compound in a medical treatment or the use of such a compound to manufacture a drug for a new medical treatment.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.  
PCT/EP 99/06486

**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The expression "... can be transformed into COOM in physiological conditions" (Claim 1) is to be equated with "prodrug" and as such does not meet the requirements of PCT Article 6.

REC'D 16 OCT 2000  
13  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM  
GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  W-1	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen  PCT/EP99/06486	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)  03/09/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag)  05/09/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK  C07D207/00		
Anmelder  WANNER, Klaus et al.		
<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.</p>		
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts</li> <li>II <input type="checkbox"/> Priorität</li> <li>III <input checked="" type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</li> <li>IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</li> <li>V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderliche Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</li> <li>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</li> </ul>		

Datum der Einreichung des Antrags  03/04/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  12.10.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Von Daacke, A  Tel. Nr. +49 89 2399 8286



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/06486

## I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

### Beschreibung, Seiten:

1-73 ursprüngliche Fassung

### Patentansprüche, Nr.:

1-15 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

Beschreibung, Seiten:  
 Ansprüche, Nr.:  
 Zeichnungen, Blatt:

3.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erforderlicher Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

die gesamte internationale Anmeldung.  
 Ansprüche Nr. 1.

### Begründung:

Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

**siehe Beiblatt**

- Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1 wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 7,8,15 Nein: Ansprüche 2-6,9-14
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche Nein: Ansprüche 2-15
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 2-15 Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen

**siehe Beiblatt**

**VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

**siehe Beiblatt**

### III KEINE ERSTELLUNG EINES GUTACHTENS

1. Der Gegenstand von Anspruch 1 wurde nicht recherchiert.

### V BEGRÜNDETE FESTSTELLUNG

1. Stand der Technik

Die im Recherchenbericht zitierten Dokumente

D1 = WO97/45115

D2 = GB 2145081

D3 = WO87/00171

D4 = US 4514414

wurden bei der Sachprüfung in Betracht gezogen.

#### 2. Neuheit

Die Ansprüche 2-6,9-11,13 und 14 erfüllen nicht die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT. D1 und D2 beschreiben Verbindungen (D1:B12; D2: Anspruch 2 und Beispiel 1) die von den genannten Ansprüchen umfaßt sind. Verbindungen mit Z=Y<sup>2</sup>CO sowie GABAerge Neurotransmision ist in D1 und D2 nicht beschrieben.

#### 3. Erfinderische Tätigkeit

Die vorliegende Anmeldung erfüllt auch nicht die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT.

Der nächstliegende Stand der Technik wird gleichermaßen durch D1, D3 und D4 repräsentiert. Alle drei Dokumente offenbaren strukturell ähnliche Pyrrolidin-Derivate mit nur einem einzigen Strukturunterschied zu vorliegenden Verbindungen, die ebenfalls gegen Erkrankungen des zentralen Nervensystems eingesetzt werden können. Aus D1 ist sowohl das Pyrrolidin-2-ester-Gerüst als auch der 1-Substituent bekannt, aus D3 und D4 weitere 1-Substituenten. Der Fachmann würde somit durch blosse Kombination von D1 mit D3 oder D4 zu vorliegenden neuen Verbindungen kommen und erwarten, dass sie ebenfalls die ZNS-aktive Wirkung aufweisen. Es ist jedoch festzustellen, dass einige

Definitionen in den vorliegenden Ansprüchen über die prinzipiell aus D1, D3 und D4 bekannten Definitionen hinausgehen und insbesondere auch nicht als zulässige Verallgemeinerung der vorliegenden Beispiele angesehen werden können. Darüberhinaus sind offene Definitionen wie z.B. 'gegebenenfalls substituiert' ohne weitere Spezifizierung als zu spekulativ anzusehen.

Die der vorliegenden Anmeldung zugrundeliegende Aufgabe muß daher in der Bereitstellung von neuen Pyrrolidin-Derivaten mit unerwarteten Eigenschaften gegenüber dem nächstliegenden Stand der Technik gesehen werden. In Abwesenheit von Vergleichsdaten oder anderen geeigneten Informationen ist es nicht möglich zu beurteilen, ob diese Aufgabe gelöst worden ist oder nicht. Sollten Vergleichstests durchgeführt werden, so müssen diese das Erfordernis größtmöglicher Struktarnähe erfüllen, und zwar derart, daß der oder die überraschenden Eigenschaften glaubhaft auf das essentielle Unterscheidungsmerkmal zurückzuführen sind.

In D1 wird zwar ein anderer Wirkungsmechanismus (Glycin-Transport) beschrieben und nichts über GABA uptake offenbart, es fehlen jedoch in der vorliegenden Anmeldung experimentelle Belege dafür, dass einerseits die vorliegenden Verbindungen tatsächlich GABA uptake Inhibitoren sind und dass sich andererseits daraus ein anderes Wirkungsspektrum gegenüber den D1-Verbindungen ergibt, worauf sich eine erfinderische Tätigkeit zumindest gegenüber D1 stützen könnte.

#### 4. Industrielle Anwendbarkeit

Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 14 und 15 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

**VIII BESTIMMTE BEMERKUNGEN**

Der Ausdruck '..unter physiologischen Bedingungen in COOM umgewandelt werden kann' (Anspruch 1) ist mit 'prodrug' gleichzusetzen und erfüllt als solcher nicht die Erfordernisse des Art. 6 PCT.

VEREINIGUNG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTEN- UND WESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>W-1</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übermittlung des Internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 99/ 06486</b>	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) <b>03/09/1999</b>	(Frühester) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>05/09/1998</b>
Anmelder <b>WANNER, Klaus et al.</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2.  Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3.  Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses Internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. —

wie vom Anmelder vorgeschlagen

weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

keine der Abb.

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. 1  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2.  Ansprüche Nr. 1  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
  
3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
  
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
  
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

## Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

## Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1

Der geltende Patentanspruch 1 bezieht sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt dem Patentanspruch die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf Verbindungen gemäß Ansprüche 2-11 gerichtet.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06486

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 7 C07D207/16 C07D207/08 C07D409/14 A61K31/401 A61K31/4015  
 A61K31/40 A61P25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 45115 A (TROPHIX PHARM INC) 4. Dezember 1997 (1997-12-04)  Verbindungen B12, B13 Seite 39 -Seite 40; Beispiel 18	2-6, 9-11, 13, 14
X	GB 2 145 081 A (WELLCOME FOUND) 20. März 1985 (1985-03-20) Anspruch 1; Beispiel 1	2-5, 9, 10, 13, 14
A	WO 87 00171 A (NOVO INDUSTRI AS) 15. Januar 1987 (1987-01-15) Anspruch 1; Beispiele	2-15
A	EP 0 346 927 A (WARNER LAMBERT CO) 20. Dezember 1989 (1989-12-20) Anspruch 1 —	2, 13-15 —/—

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :  
 "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besondere bedeutsam anzusehen ist  
 "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist  
 "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)  
 "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht  
 "P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipiell oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist  
 "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden  
 "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist  
 "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche Abeeendedatum des Internationalen Recherchenberichts

16. März 2000

22/03/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

De Jong, B

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

**PCT/EP 99/06486****C.(Fortsæzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 514 414 A (BONDINELL WILLIAM E ET AL) 30. April 1985 (1985-04-30) Anspruch 1 -----	2,13-15
A	US 4 383 999 A (BONDINELL WILLIAM E ET AL) 17. Mai 1983 (1983-05-17) Anspruch 1 -----	2,13-15

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/06486

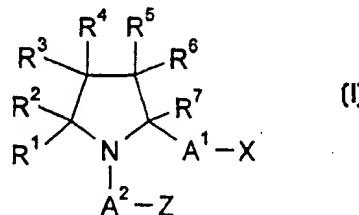
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9745115	A 04-12-1997	AU 3153097 A		05-01-1998
		CA 2254833 A		04-12-1997
		CZ 9804042 A		17-11-1999
		NO 985711 A		07-12-1998
GB 2145081	A 20-03-1985	NONE		
WO 8700171	A 15-01-1987	AT 67196 T		15-09-1991
		AU 599326 B		19-07-1990
		AU 6133686 A		30-01-1987
		CA 1284503 A		28-05-1991
		DE 3681441 A		17-10-1991
		DK 100887 A,B,		26-02-1987
		EP 0236342 A		16-09-1987
		ES 556659 D		01-12-1987
		ES 8800927 A		16-02-1988
		FI 870810 A,B,		25-02-1987
		GR 861650 A		30-10-1986
		IE 59084 B		12-01-1994
		JP 7103116 B		08-11-1995
		JP 62503172 T		17-12-1987
		LU 90130 A		24-10-1997
		NO 870781 A,B,		25-02-1987
		NZ 216657 A		27-10-1989
		PT 82841 A,B		01-07-1986
		US 5010090 A		23-04-1991
		ZA 8604608 A		25-02-1987
EP 0346927	A 20-12-1989	US 4910312 A		20-03-1990
		JP 2042058 A		13-02-1990
		US 5053521 A		01-10-1991
		US 5116988 A		26-05-1992
US 4514414	A 30-04-1985	NONE		
US 4383999	A 17-05-1983	AT 12933 T		15-05-1985
		AU 552050 B		22-05-1986
		AU 8400382 A		02-12-1982
		DK 232982 A		27-11-1982
		EP 0066456 A		08-12-1982
		GR 76444 A		10-08-1984
		IE 53037 B		11-05-1988
		JP 2057545 B		05-12-1990
		JP 57203063 A		13-12-1982
		ZA 8203610 A		27-04-1983

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :  C07D 207/00		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/14064</b>
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. März 2000 (16.03.00)
(21) Internationales Aktenzeichen:	PCT/EP99/06486	(81) Bestimmungsstaaten:	AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, TR, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum:	3. September 1999 (03.09.99)	Veröffentlicht	<i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(30) Prioritätsdaten:	198 40 611.8 5. September 1998 (05.09.98) DE		<b>PCT/EP99/06486</b> 03 MAR 2000
(71)(72) Anmelder und Erfinder:	WANNER, Klaus [DE/DE]; Kreillerstrasse 122, D-81825 München (DE).		
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):	FÜLEP, Günther [DE/DE]; Grasser Strasse, D-80339 München (DE). HÖFNER, Georg [DE/DE]; Am Olivberg 44, D-83607 Holzbergen (DE)		
(74) Gemeinsamer Vertreter:	WANNER, Klaus; Kreillerstrasse 122, D-81825 München (DE).		

(54) Title: GABA UPTAKE INHIBITORS HAVING A PYRROLIDINE STRUCTURE

(54) Bezeichnung: GABA-UPTAKE-INHIBITOREN MIT PYRROLIDINSTRUKTUR



## (57) Abstract

The invention relates to compounds of general formula (I) wherein R<sup>1</sup> to R<sup>7</sup>, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, X and Z are defined as in Claim No. 1. These compounds are suited as GABA uptake inhibitors for treating diseases such as epilepsy.

## (57) Zusammenfassung

Beschrieben werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup>, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, X und Z wie in Anspruch 1 definiert sind. Diese Verbindungen eignen sich als GABA-uptake-Inhibitoren zur Behandlung von Krankheiten wie beispielsweise Epilepsie.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**GABA-uptake-Inhibitoren mit Pyrrolidinstruktur****Beschreibung**

Die vorliegende Erfindung betrifft GABA-uptake-Inhibitoren mit Pyrrolidinstruktur. Weiter betrifft die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen, die derartige Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Behandlung von Krankheiten des zentralen Nervensystems (ZNS), bei denen GABA-uptake-Inhibitoren eine Rolle spielen, zum Beispiel von Epilepsie und Chorea Huntington.

Epilepsie stellt mit heute weltweit circa 50 Millionen betroffenen Patienten immer noch eine der häufigsten Erkrankungen des Gehirns dar. Aufgrund der großen Verschiedenartigkeit der Anfallsformen und eines bisher immer noch fehlenden ätiologischen Verständnisses beschränken sich die Therapieansätze bis heute auf eine Kontrolle der Symptome, wie zum Beispiel der Unterdrückung der Krampfanfälle.

Die Anfänge einer modernen Therapie gehen auf die Mitte des vergangenen Jahrhunderts zurück, wo anorganische Bromide zur Behandlung von Epileptikern vorgeschlagen wurden. Erst 1912 wurde die antikonvulsive Wirkung von Phenobarbital entdeckt. Bald darauf wurde das erste Hydantoinderivat als Antiepileptikum eingesetzt. Das 1938 eingeführte Phenytoin, ein Hydantoinderivat, befindet sich ebenso wie Phenobarbital noch heute im Handel und wird bei Grand Mal, einer primär generalisierten Anfallsform der Epilepsie, angewendet.

Ende der 60er Jahre wurde die Liste der Antiepileptika um die Gruppe der Benzodiazepine erweitert. Als Beispiele seien hier das Diazepam und das Clonazepam genannt.

Die Wirkprinzipien der einzelnen Vertreter sind dabei höchst unterschiedlich. Es stellte sich aber heraus, dass ein Hauptansatzpunkt die durch  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) vermittelte Hemmung der Erregungsübertragung im ZNS darstellt.

Nach fast einem Jahrhundert rein empirischer Entwicklung der Antiepileptika ergaben sich erst in den letzten zwei Jahrzehnten, als man begann, die molekularbiologischen Zusammenhänge zu verstehen, Methoden zur zielgerichteten Entwicklung von Antiepileptika.

In den 50er Jahren wurde die Entdeckung von GABA im Gehirn von Säugetieren und Menschen beschrieben, ohne dass man jedoch schon deren Funktion verstand. Zu dieser Zeit wurde erstmals angenommen, dass GABA im ZNS möglicherweise inhibitorische Funktionen ausübt. 1971 gelang es schließlich, das Vorkommen von GABA-Rezeptoren nachzuweisen. Heute differenziert man GABA<sub>A</sub>- und GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren, wobei mittlerweile bekannt ist, dass der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor ein Ionenkanalprotein ist, das sich aus verschiedenen Untereinheiten zusammensetzt.

Bereits 1968 wurde ein hochaffines GABA-Transportsystem in Rattencortex-schnitten entdeckt, welches für die Wiederaufnahme (uptake) von in den synaptischen Spalt freigesetztem Neurotransmitter und damit für die Beendigung des Neurotransmittersignals sorgt. Die Isolierung eines solchen GABA-Transportproteins gelang erstmals 1978.

Nach neueren Untersuchungen kommen GABA-uptake-Proteine mit 0.1 % der Membranproteine relativ häufig im Nervensystem vor. Inzwischen konnten vier verschiedene Vertreter von Neurotransmitter-Transportproteinen durch Klonierung und heterologe Exprimierung nachgewiesen werden. Der erste Vertreter dieser Familie, dessen Klonierung ausgehend von cDNA gelang, wurde als GAT-1 bezeichnet. Dieses Protein ist zugleich der erste Neurotransmitter-transporter, der erfolgreich kloniert und exprimiert wurde. Bereits kurze Zeit später erfolgte die Klonierung von humanem GAT-1.

1992 wurden zwei weitere Transportproteine identifiziert, die als GAT-2 und GAT-3 bezeichnet wurden. Von diesen konnte das GAT-3 Protein auch kloniert und exprimiert werden. GAT-2 dürfte im Gehirn von Säugetieren eine eher untergeordnete Rolle spielen. Es findet sich lediglich in der weichen Hirnhaut, sowie in der Leber. Neuronal konnte es bisher nicht nachgewiesen werden.

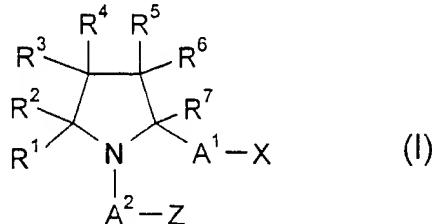
Bei den vierten Vertreter aus der Familie der uptake-Proteine handelt es sich um ein gemeinsames Transportsystem für Betain und GABA, das unter anderem in der Niere vorkommt und als BGT-1 bezeichnet wurde.

Bereits 1975 wurde bei Untersuchungen mit Nipecotinsäure, Guvacin und Arecaidin, Wirkstoffen aus der Betelnuss (Areca catechu) die inhibierende Wirkung von Nipecotinsäure und Guvacin auf die Wiederaufnahme von GABA entdeckt. Mit den Kenntnissen über die Zusammenhänge bei der GABAergic Neurotransmission ergaben sich neue Strategien in der Therapie der Epilepsie. So ist es zum Beispiel möglich, die neuronale GABA-Transmission durch direkte GABA-Mimetika zu verstärken. GABA selbst ist hierfür nicht geeignet, da es die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann. Ein Problem der direkten GABA-Mimetika ist, dass sich durch diese eine Toleranz ausbilden kann. Auch verstärken sie die GABAergic Neurotransmission in einer unspezifischen Weise ganz allgemein in den GABAergic Synapsen und nicht nur dort, wo Signale ankommen. Dabei stellen diejenigen Wirkmechanismen einen besonders sinnvollen Therapieansatz dar, die die GABAergic Neurotransmission nur bei Ausschüttung des Transmitters verstärken. Dies kann einerseits durch eine Hemmung des Abbaus des Transmitters und andererseits durch eine Hemmung seiner Wiederaufnahme erreicht werden. Die Entwicklung entsprechender Hemmstoffe für die GABA-Wiederaufnahme hatte ihren Ausgangspunkt bei den bereits erwähnten Verbindungen Nipecotinsäure und Guvacin. Diese können jedoch ähnlich wie GABA die Blut-Hirn-Schranke nicht oder nur sehr schlecht überwinden.

Inzwischen wurden einige Verbindungen in der Literatur beschrieben, die ZNS-gängig sind und zugleich eine beträchtliche Affinität gegenüber GABA-uptake-Proteinen aufweisen. Diese Verbindungen besitzen aber bisher alle nur eine hohe GAT-1-Selektivität, während Verbindungen, die GAT-3-selektiv sind, auch heute noch im wesentlichen fehlen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war somit ganz allgemein die Bereitstellung neuer GABA-uptake-Hemmstoffe und insbesondere die Bereitstellung von GABA-uptake-Inhibitoren mit hoher Selektivität gegenüber GAT-3 (oder zumindest hoher Affinität gegenüber GAT-1).

Die obige Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch die Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

$R^1$  bis  $R^7$  unabhängig ausgewählt sind aus H, gegebenenfalls substituiertem  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl und  $C_{2-6}$ -Alkinyl, gegebenenfalls substituiertem Aryl oder Heteroaryl, OH, Halogen (insbesondere F und Cl), CN,  $OR^{12}$ ,  $SR^{12}$ ,  $COR^{12}$ ,  $COOR^{12}$ ,  $SOR^{12}$ ,  $SO_2R^{12}$ ,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $CONR^{13}R^{14}$ ,  $SO_2NR^{13}R^{14}$ , wobei  $R^{13}$  und  $R^{14}$  unabhängig aus H und  $C_{1-3}$ -Alkyl ausgewählt sind und  $R^{12}$  für  $C_{1-6}$ -Alkyl steht; jeweils zwei von  $R^1$  bis  $R^7$  unter Bildung eines 3- bis 6-gliedrigen Ringsystems, das auch ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann, kombiniert sein können;  $R^1$  und  $R^2$  und/oder  $R^3$  und  $R^4$  und/oder  $R^5$  und  $R^6$  durch eine gegebenenfalls substituierte Alkylidengruppe oder =O ersetzt sein können; und jeweils zwei von  $R^1$  bis  $R^7$ , die sich an benachbarten C-Atomen befinden, durch eine C-C-Bindung ersetzt sein können;

$A^1$  für  $(-CR^8R^9)_n$ , gegebenenfalls substituiertes  $C_{3-6}$ -Cycloalkylen oder eine Kombination dieser Gruppierungen steht, wobei  $R^8$  und  $R^9$  unabhängig aus H,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Halogen, OH,  $OR^{12}$  und  $NR^{13}R^{14}$  ausgewählt sind und für  $n \geq 2$   $R^8$  und  $R^9$  in jeder Gruppierung verschieden sein können und jeweils zwei Gruppen aus  $R^8$  und  $R^9$  an benachbarten C-Atomen durch eine C-C-Bindung ersetzt sein können und sich zwischen zwei benachbarten Gruppierungen  $CR^8R^9$  eine Gruppierung -O- oder -CO- befinden kann; und wobei eines von  $R^8$  und  $R^9$  mit einem von  $R^1$  bis  $R^7$  unter Bildung einer 5- bis 7-gliedrigen Ringstruktur kombiniert sein kann; und  $n = 0, 1, 2, 3$  oder 4 ist;

X für COOM oder eine Gruppe, die unter physiologischen Bedingungen in COOM umgewandelt werden kann, steht, wobei M H oder ein pharmazeutisch annehmbares Kation darstellt;

A<sup>2</sup> für (-CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>m</sub> steht, wobei R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> unabhängig ausgewählt sind aus H, C<sub>1-2</sub>-Alkyl und Halogen; wobei für m ≥ 2 die Gruppen R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> in jeder Gruppierung verschieden sein können, sich zwischen zwei benachbarten Gruppierungen eine Gruppierung —O- oder -S- befinden kann und jeweils zwei Gruppen aus R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> an benachbarten C-Atomen durch eine C-C-Bindung ersetzt sein können; und wobei eines von R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> mit einem von R<sup>1</sup> bis R<sup>9</sup> unter Bildung einer 5- bis 7-gliedrigen Ringstruktur kombiniert sein kann; und m 1,2,3, oder 4 ist;

Z ausgewählt ist aus Y<sub>3</sub>CO, Y<sub>2</sub>C=CR<sup>15</sup> und Y<sub>2</sub>C=N-O, wobei R<sup>15</sup> für H, C<sub>1-3</sub>-Alkyl oder Halogen steht und die Gruppen Y unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiertes C<sub>6-12</sub>-Aryl oder gegebenenfalls substituiertes C<sub>2-5</sub>-Heteroaryl mit bis zu drei aus N, O und S ausgewählten Heteroatomen darstellen, und die Gruppen Y durch eine kovalente Bindung oder durch Gruppierungen, ausgewählt aus -O-, -S-, -NH-, -O-, -CH=CH-, -CH=N-, -CH<sub>2</sub>- und -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, zwischen Atomen, die unterschiedlichen Gruppen Y angehören, verbunden sein können;

sowie die einzelnen Stereoisomere dieser Verbindungen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Exzipienten und mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) enthalten.

Die vorliegende Erfindung ist auch auf die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Krankheiten, bei denen die Verstärkung der GABAergen Neurotransmission vorteilhaft ist, insbesondere von Epilepsie, Chorea Huntington und verwandten Störungen des ZNS gerichtet. Auch als Antikonvulsiva, Sedativa, Anxiolytika und Antidepressiva können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit Erfolg eingesetzt werden.

Im folgenden wird die vorliegende Erfindung anhand bevorzugter Ausführungsformen derselben näher erläutert.

Bedeutungen der Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup>:

Der Ausdruck "gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl und C<sub>2-6</sub>-Alkinyl" soll Gruppen repräsentieren, die unsubstituiert sind oder (bevorzugt einen oder zwei) Substituenten tragen, die insbesondere ausgewählt sind aus OH, Halogen (insbesondere F, Cl, Br und besonders bevorzugt F), CN, NO<sub>2</sub> und OR<sup>12</sup>. Bei den Substituenten kann es sich aber auch (und zusätzlich) um (gegebenenfalls substituierte) Aryl- oder Heteroarylreste (wie im folgenden näher definiert) handeln. Als konkrete Beispiele für die soeben diskutierten Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup> können Methyl, Ethyl, Propyl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, Benzyl und Phenethyl genannt werden.

"Gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl" schließt Arylgruppen mit vorzugsweise 6 bis 12 C-Atomen und Heteroarylreste mit 5 bis 12 Ringgliedern, von denen bis zu drei Heteroatome sein können (im allgemeinen ausgewählt aus N, O und S), ein. Diese Aryl- oder Heteroarylreste können unsubstituiert oder (mit vorzugsweise einem bis drei Substituenten) substituiert sein. Bevorzugte Beispiele für derartige Substituenten sind C<sub>1-3</sub>-Alkyl, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, OH, Halogen (insbesondere F, Cl, Br), CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>12</sup> und NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>. Als konkrete Beispiele können in diesem Zusammenhang Phenyl, Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Pyridinyl, Pyranyl und entsprechende Reste genannt werden, die einem bis drei (vorzugsweise einen) Substituenten aus der Gruppe Methyl, Ethyl, CF<sub>3</sub>, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, CN, NH<sub>2</sub>, Dimethylamino und Diethylamino tragen.

Wenn es sich bei R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup> um Halogen handelt, ist dieses Halogen vorzugsweise Fluor oder Chlor, besonders bevorzugt Fluor. Bevorzugt handelt es sich bei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>7</sup> nicht um Halogen, OR<sup>12</sup>, SR<sup>12</sup> und NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, da in diesen Fällen die Möglichkeit einer Enamin-Bildung besteht.

Beim Rest R<sup>12</sup> handelt es sich bevorzugt um C<sub>1-3</sub>-Alkyl, insbesondere um Methyl und Ethyl. R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> sind vorzugsweise identisch und stehen bevorzugt für Methyl und

Ethyl, R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> können jedoch auch eine Alkylengruppe bilden, was z.B. einen Pyrrolidinyl- oder Piperidinylrest zur Folge hätte.

In besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> unabhängig ausgewählt aus H, gegebenenfalls substituiertem C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Halogen, OH, CN, gegebenenfalls substituiertem Phenyl und gegebenenfalls substituiertem Heteroaryl mit fünf bis zehn Ringgliedern und einem oder zwei aus O, N und S ausgewählten Heteroatomen, und insbesondere aus Wasserstoff, C<sub>1-3</sub>-Alkyl und Phenyl. R<sup>7</sup> steht bevorzugt für H. Ganz allgemein ist es bevorzugt, wenn nicht mehr als zwei und insbesondere nicht mehr als ein Rest aus R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup> von H verschieden ist. Von besonderem Vorteil kann es sein, wenn R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup> alle Wasserstoff bedeuten.

Jeweils zwei von R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup> können auch unter Bildung eines 3- bis 6-gliedrigen Ringsystems (bevorzugt eines 5- oder 6-gliedrigen Ringsystems), das auch ein oder mehrere (vorzugsweise ein oder zwei) Heteroatome enthalten kann, kombiniert sein. Bei den Heteroatomen handelt es sich bevorzugt um O, N oder S. Weiter können R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> und / oder R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> und / oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> durch eine gegebenenfalls substituierte Alkylidengruppe oder Oxo (=O) ersetzt sein. Bevorzugt ist, falls überhaupt, nur eine derartige Alkylidengruppe am Ring anwesend. Die an der Alkylidengruppe gegebenenfalls vorhandenen Substituenten (vorzugsweise ein bis drei) sind bevorzugt diejenigen, die oben als Beispiele für Substituenten an Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylresten R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup> angegeben wurden. Schließlich können jeweils zwei von R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup>, die sich an benachbarten C-Atomen befinden, auch durch eine C-C-Bindung ersetzt sein. Dies führt zu der Anwesenheit von Doppel- bzw. Dreifachbindungen im Ringsystem. In diesem Zusammenhang bevorzugt ist eine Doppelbindung zwischen der 3- und 4-Stellung des Pyrrolidingerüsts. Auch eine Pyrrol-Struktur verdient in diesem Zusammenhang Erwähnung.

Wenn A<sup>1</sup> für eine Kombination aus (-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-)<sub>n</sub> und (gegebenenfalls substituiertem) C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylen steht, soll dies bedeuten, dass A<sup>1</sup> insbesondere Alkylen-Cycloalkylen, Cycloalkylen-Alkylen und Alkylen-Cycloalkylen-Alkylen darstellen kann. Bevorzugt steht A<sup>1</sup> für (-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-)<sub>n</sub>. Hinsichtlich der möglichen Bedeutungen von R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> kann auf die entsprechenden Erläuterungen im Zusammenhang mit den Gruppen R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup> oben verwiesen werden. Besonders bevorzugte Bedeutungen von R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> sind

H und C<sub>1-3</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl. Vorzugsweise ist lediglich eines von R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> von H verschieden und besonders bevorzugt stellen beide Wasserstoff dar. n weist insbesondere den Wert 0,1 oder 2 auf, wobei 1 oder 2 bevorzugt wird. Im letztgenannten Fall sind die erfindungsgemäßen Verbindungen Derivate der Essig- bzw. Propionsäure (für R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> = H). Diese sind erfindungsgemäß besonders bevorzugt.

Wenn A<sup>1</sup> für gegebenenfalls substituiertes C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylen steht oder dieses umfasst, sind bevorzugte Beispiele für die Cycloalkylengruppe Cyclopropylen, Cyclopentylen und Cyclohexylen. Gegebenenfalls anwesende Substituenten sind bevorzugt aus C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Halogen (z. B. F oder Cl) und OH ausgewählt. Vorzugsweise trägt der Cycloalkylenrest jedoch keine Substituenten.

Wenn A<sup>1</sup> für (-CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-)<sub>n</sub> steht oder dieses umfasst, können für n ≥ 2 R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> sowohl untereinander als auch in jeder Gruppierung CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> verschieden sein. Weiter können in diesem Fall jeweils zwei Gruppen aus R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> an benachbarten C-Atomen durch eine C-C-Bindung ersetzt sein (was z. B. zu einem Derivat der Acrylsäure führen kann) und es kann sich zwischen zwei benachbarten Gruppierungen CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> eine Gruppierung -O- oder -CO- befinden, wenngleich dies nicht bevorzugt ist. Schließlich kann eines von R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> (vorzugsweise an einem direkt an den Ring gebundenen Kohlenstoffatom befindlich) mit einem von R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup> (bevorzugt R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> oder R<sup>7</sup>) unter Bildung einer 5- bis 7-gliedrigen Ringstruktur kombiniert sein. Diese Ringstruktur kann gesättigt oder ungesättigt sein und auch ein oder mehrere Heteroatome, vorzugsweise aus O, N und S ausgewählt, enthalten. In der allgemeinen Formel (I) steht X für COOM oder eine Gruppe, die unter physiologischen Bedingungen in COOM umgewandelt werden kann. Unter den letztgenannten Gruppen befinden sich beispielsweise Ester, Nitril und Salze. Bevorzugt steht M für Wasserstoff sowie entsprechende Kationen von Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium sowie Ammonium. H und Na werden als Bedeutungen für M noch mehr bevorzugt, wobei die am meisten bevorzugte Bedeutung für M Wasserstoff ist.

A<sup>2</sup> in der obigen allgemeinen Formel (I) steht für (-CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-)<sub>m</sub>, wobei R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> vorzugsweise H, Methyl, Ethyl und Halogen (insbesondere F oder Cl) bedeuten. Vor-

zugsweise ist lediglich eines von  $R^{10}$  und  $R^{11}$  von H verschieden und besonders bevorzugt stehen  $R^{10}$  und  $R^{11}$  beide für Wasserstoff. Wenn  $R^{10}$  und/oder  $R^{11}$  Halogen darstellen, sollte sich das Halogen nicht an dem dem N-Atom benachbarten C-Atom befinden (Gefahr der Enamin- oder Iminiumionbildung). m hat vorzugsweise den Wert 2 oder 3, wobei 2 besonders bevorzugt wird. Wenn  $m \geq 2$  können die Gruppen  $R^{10}$  und  $R^{11}$  sowohl untereinander als auch in jeder Gruppierung  $CR^{10}R^{11}$  verschieden sein. Insbesondere für  $m > 2$  können zwei benachbarte Gruppierungen  $CR^{10}R^{11}$  durch eine Gruppierung -O- oder -S- getrennt sein und jeweils zwei Gruppen aus  $R^{10}$  und  $R^{11}$  an benachbarten C-Atomen können durch eine C-C-Bindung ersetzt sein, was zu einer Doppel- (oder Dreifach-)Bindung führt. Auch in diesen Fällen sollte das dem N-Atom benachbarte C-Atom frei von Strukturelementen sein, die in einer Enamin- bzw. Iminiumionstruktur resultieren (können). Schließlich kann eines von  $R^{10}$  und  $R^{11}$  (vorzugsweise an dem Kohlenstoffatom befindlich, das an N gebunden ist) mit einem von  $R^1$  bis  $R^9$  (vorzugsweise mit einem von  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  und  $R^9$ ) unter Bildung einer 5- bis 7-gliedrigen Ringstruktur kombiniert sein, wobei diese Ringstruktur gesättigt oder ungesättigt sein kann und auch ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus O, N und S, zusätzlich zu dem Ring-Stickstoffatom enthalten kann.

Wenn Z für  $Y_3CO$  steht, sind die Gruppen Y vorzugsweise identisch. Weiter sind bevorzugte Bedeutungen für Y gegebenenfalls substituiertes Phenyl sowie gegebenenfalls substituiertes Thienyl, Furanyl und Pyrrolyl. Besonders bevorzugt ist gegebenenfalls substituiertes Phenyl. Wenn Substituenten vorhanden sind, übersteigt deren Zahl bevorzugt 3 und insbesondere 2 nicht, wobei (nur) ein Substituent noch bevorzugter ist. Bevorzugte Substituenten sind aus  $C_{1-3}$ -Alkoxy,  $C_{1-3}$ -Alkyl, Halogen, OH,  $NO_2$ , CN und  $NR^{13}R^{14}$  ausgewählt. Konkrete Beispiele für derartige Substituenten sind Methoxy, Ethoxy, Methyl, Ethyl, F, Cl,  $NH_2$ , Dimethylamino und Diethylamino. Ein besonders bevorzugter Substituent ist  $C_{1-3}$ -Alkoxy, insbesondere Methoxy. Im Falle eines Phenylrings befindet sich diese Gruppierung bevorzugt in der 2- und/oder 4-Stellung, noch bevorzugter in der 4-Stellung.

Wenn Z für  $Y_2C=CR^{15}$  steht, sind die beiden Gruppen Y ebenfalls vorzugsweise identisch. Weiter sind bevorzugte Bedeutungen für Y in diesem Fall gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl mit 5 oder 6

Ringgliedern und einem oder zwei aus O, N und S ausgewählten Heteroatomen. Hinsichtlich der gegebenenfalls anwesenden Substituenten kann auf die obigen Ausführungen hinsichtlich der Gruppen Y verwiesen werden. Wenn Y für Phenyl steht, trägt der Phenylring vorzugsweise keine Substituenten. Wenn Y für Heteraryl steht, handelt es sich bei Y bevorzugt um gegebenenfalls substituiertes Thienyl, insbesondere um 3-Methyl-2-thienyl.

R<sup>15</sup> steht bevorzugt für H oder Methyl, noch bevorzugter für H.

Wenn Z für Y<sub>2</sub>C=N-O steht, sind die beiden Gruppen Y vorzugsweise ebenfalls identisch. Hinsichtlich der bevorzugten Bedeutungen für Y kann auf die obigen Ausführungen hinsichtlich der bevorzugten Gruppen Y für die anderen Bedeutungen von Z Bezug genommen werden.

In besonders bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) weisen die verschiedenen Gruppen insbesondere die folgenden Bedeutungen auf:

R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup>: Wasserstoff;

A<sup>1</sup>: -CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; ebenso wie -CH=CH-;

X: COOH;

A<sup>2</sup>: -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

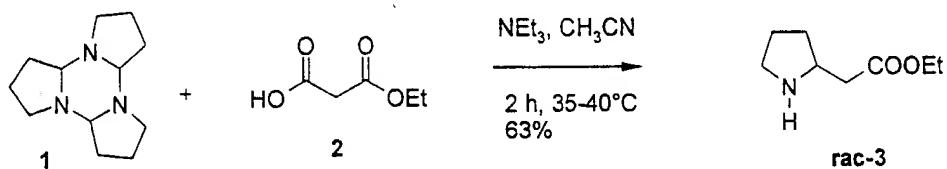
Z: (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>C=CH-, (3-Methyl-2-thienyl)<sub>2</sub>C=CH- und (4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>CO-.

Die vorliegende Erfindung schließt auch die einzelnen Isomere (Enantiomere, Diastereomere, gegebenenfalls cis/trans-Isomere) der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ein. Hierzu ist darauf hinzuweisen, dass unabhängig von der Bedeutung der einzelnen Reste in der allgemeinen Formel das R<sup>7</sup> und A<sup>1</sup>-X tragende Kohlenstoffatom ein chirales Zentrum ist, so dass die erfindungsgemäßen Verbindungen zumindest als Enantiomere vorliegen. Die vorliegende Erfindung soll sowohl die einzelnen Enantiomeren als auch Razemate dieser Verbindungen einschließen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen eine bemerkenswert hohe Selektivität gegenüber GAT-3 und/oder GAT-1 auf und können demgemäß zur Behandlung von Krankheitszuständen eingesetzt werden, in denen diese Transportproteine eine Rolle spielen. In diesem Zusammenhang sind insbesondere Epilepsie und Chorea Huntington zu erwähnen.

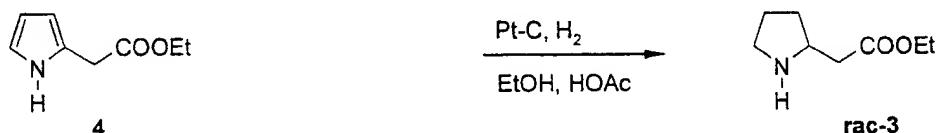
Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Vorstufen derselben können nach herkömmlichen, in der Literatur beschriebenen Verfahren oder in Analogie zu derartigen Verfahren hergestellt werden. Einige dieser Verfahren sollen im folgenden kurz dargestellt werden. Einzelne Isomere (Enantiomere) können neben einer üblichen Trennung (z. B. durch Razematspaltung) auch über Verfahren hergestellt werden, die sich chiraler Auxiliarien bei der Herstellung bedienen. Beispiele für derartige Verfahren werden ebenfalls im folgenden kurz skizziert.

#### Reaktionsschema 1

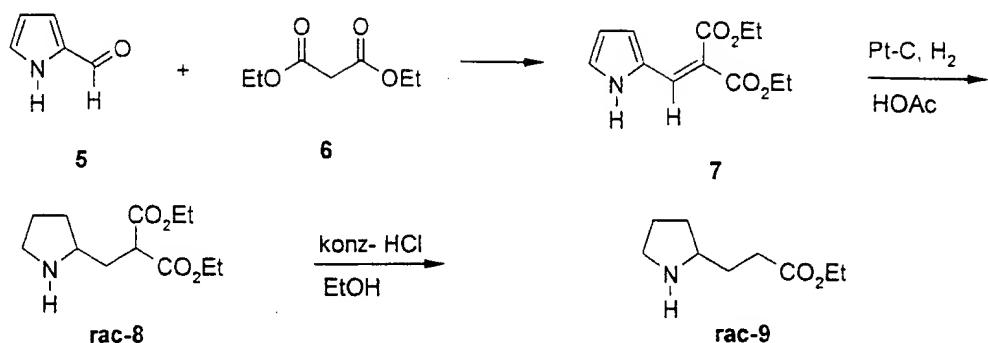


Die Synthese von **rac-3** erfolgt durch Reaktion von **1** mit Malonsäuremonoethylester (**2**) nach der Vorschrift von H. Fukawa et al., *Chem. Letters*, **1982**, 231-232.

Verbindung **rac-3** ist außerdem durch katalytische Hydrierung von **4** mit Pt-C als Katalysator nach folgender Vorschrift zugänglich: Clemo, Melrose, *J. Chem. Soc.*, **1942**, 424.

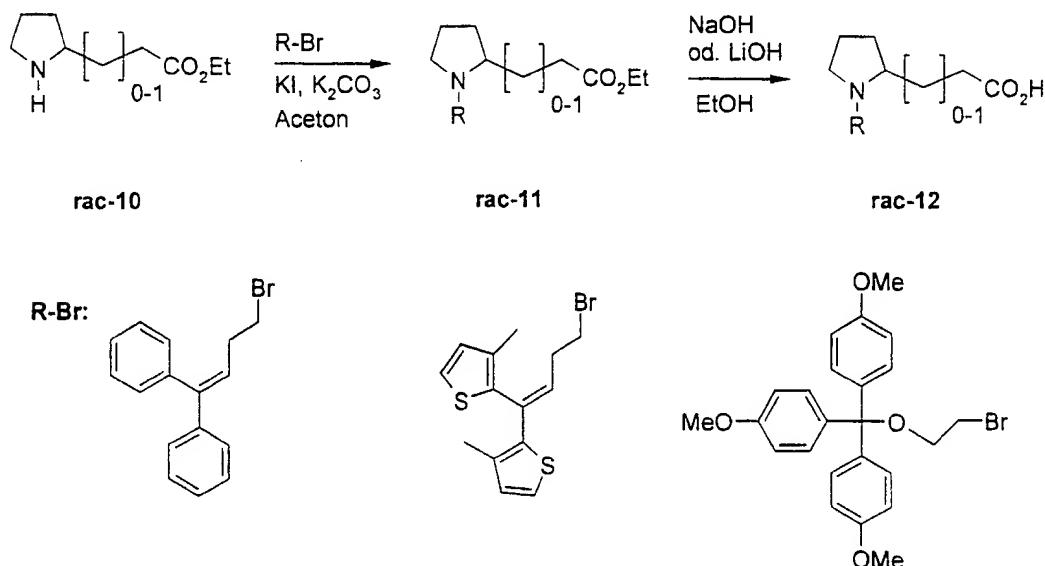


## Reaktionsschema 2



Die Verbindung **rac-9** kann ausgehend von Pyrrol-2-carbaldehyd **5** nach dem in Reaktionsschema 2 gezeigten dreistufigen Verfahren synthetisiert werden. Das Kondensationsprodukt **7** wird durch Reaktion von **5** mit **6** nach der Vorschrift von Ch. Robinson, L. J. Wiseman, J. Leonhard, C. D. Slater, *Tetrahedron*, 1989, 45, 4103-4112 erhalten. Anschließende katalytische Hydrierung, Esterhydrolyse und Decarboxylierung nach der Vorschrift von Clemo et al., *J. Chem. Soc.*, 1950, 1140 führt zu **rac-9**.

## Reaktionsschema 3



Die N-substituierten Aminosäuren **rac-12** können in Analogie zu bekannten Verfahren ausgehend von den Aminosäureestern **rac-10** durch Alkylierung mit einem geeigneten Elektrophil und anschließende Esterhydrolyse synthetisiert werden: K. E. Andersen et al., *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1716-1725. T.G. M. Dhar et al., *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2334-2342.

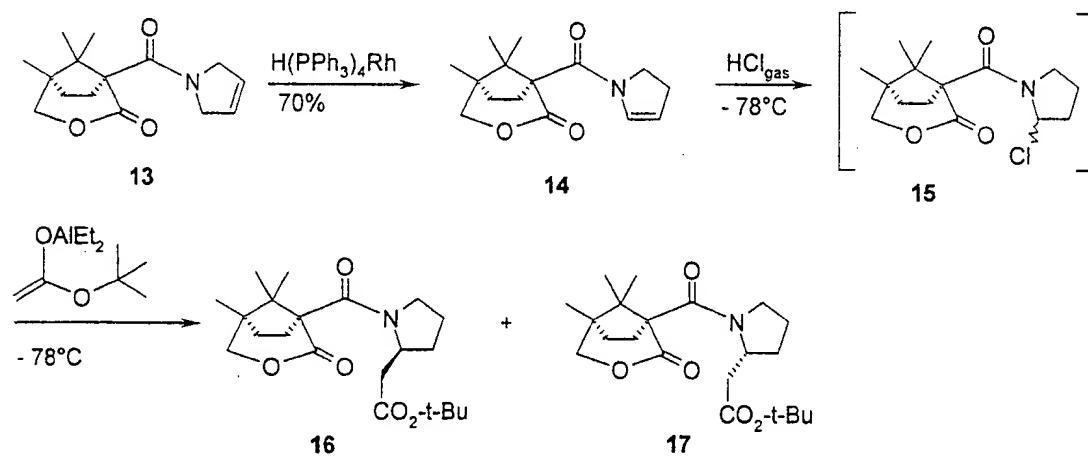
### Darstellung der enantiomerenreinen Verbindungen

A) Zur Darstellung der enantiomerenreinen Verbindungen können z.B. die Razemate der Aminosäureester **rac-11** nach bekannten Verfahren unter Verwendung chiraler enantiomerenreiner Säuren in ihre Enantiomere gespalten werden. Hydrolyse der so erhaltenen enantiomerenreinen Ester **11** nach den bereits bei den Razematen beschriebenen Verfahren führt zu den enantiomerenreinen Aminosäuren **12**.

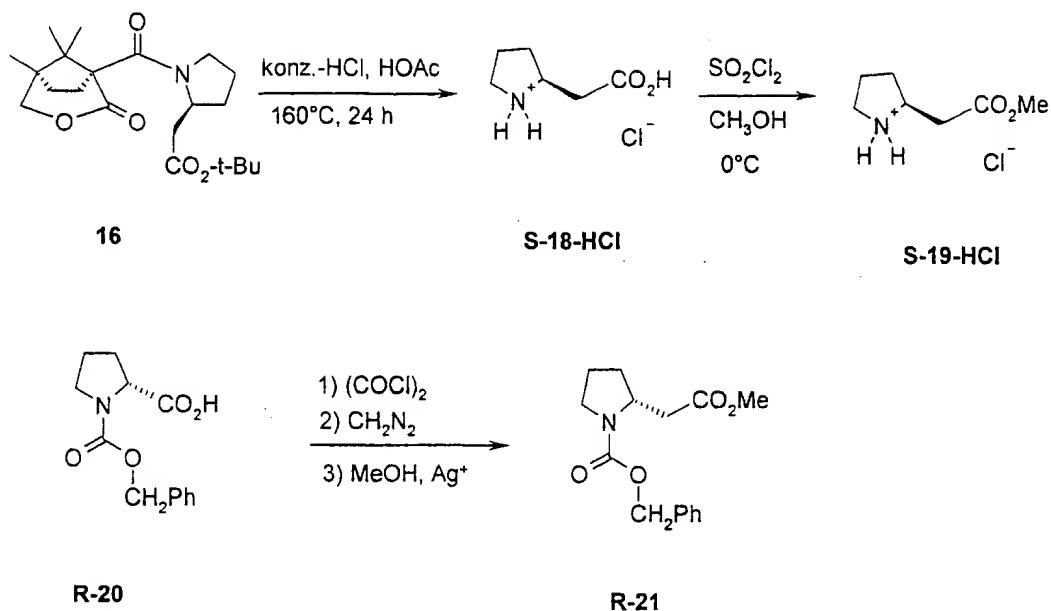
B) Erfindungsgemäße Verbindungen können zudem nach speziellen Verfahren in enantiomerenreiner Form dargestellt werden. Die Reaktionen der folgenden Reaktionsschemata 4 bis 8 werden unten in den Ausführungsbeispielen näher erläutert.

#### Pyrrolidin-2-ylessigsäure-Grundkörper

##### Reaktionsschema 4

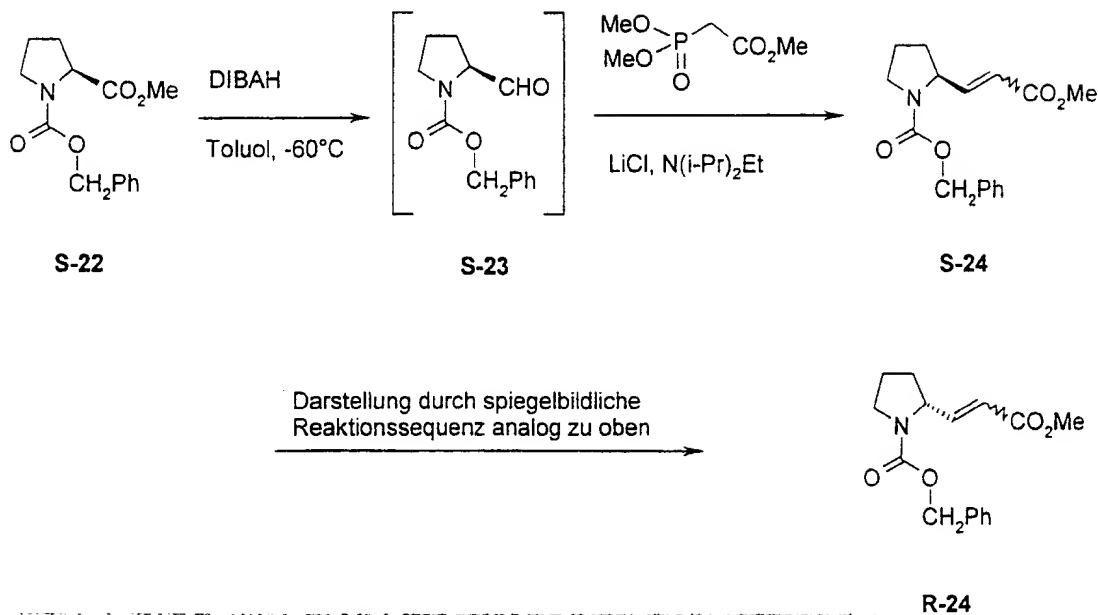


## Reaktionsschema 5

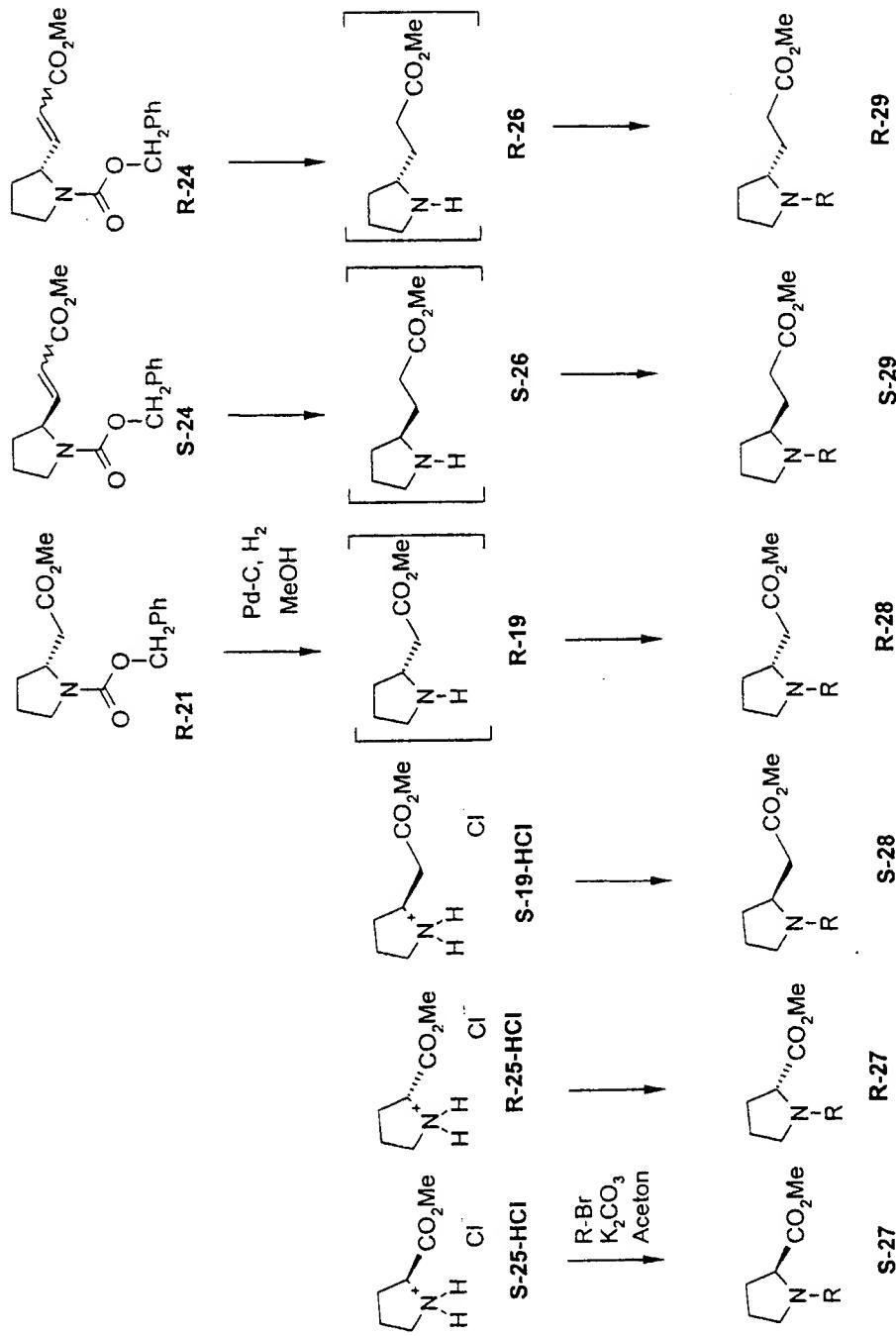


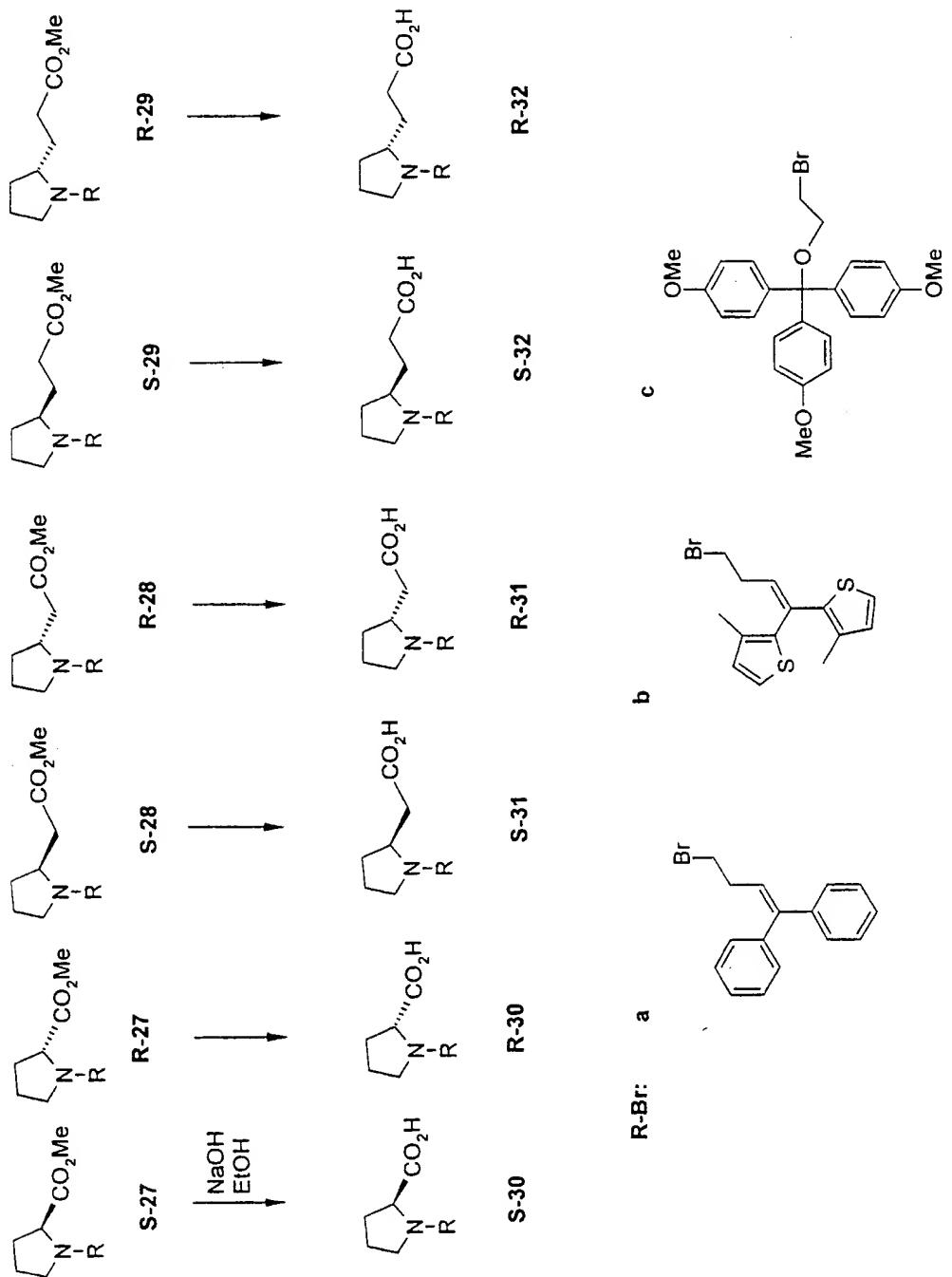
Pyrrolidin-2-ylpropansäure-Grundkörper

Reaktionsschema 6

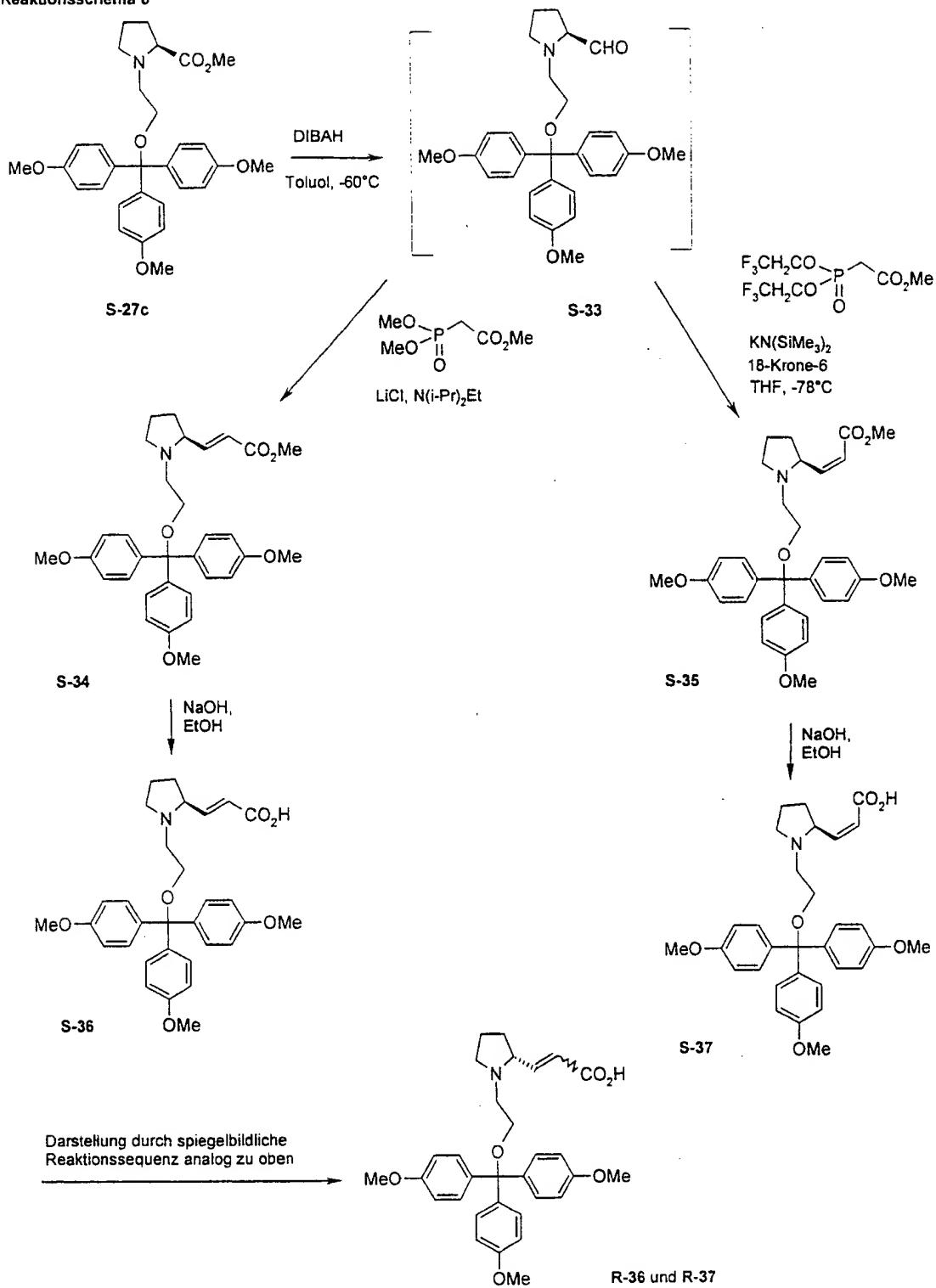


## Reaktionsschema 7





Reaktionsschema 8



## Beispiele

### Allgemeine Angaben zu den chemischen Untersuchungen

Schmelzpunkte: Schmelzpunktsapparatur nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi, Nr. 512). Die Schmelzpunkte wurden nicht korrigiert.

Optische Drehungen: Polarimeter 241 MC (Fa. Perkin Elmer).

IR-Spektren: FT-IR Spektrometer 1600 und Paragon 1000 (Fa. Perkin Elmer). Die Aufnahme der Spektren erfolgte als KBr-Preßling bzw. als Film zwischen NaCl-Platten.

NMR-Spektren: JNMR-GX 400 (Fa. Jeol, 400 MHz), TMS als interner Standard. Die Kopplungskonstanten wurden mit einer Genauigkeit von 0.5 Hz angegeben. Die Nachbearbeitung der Spektren erfolgte mit NUTS, 2D Version 4.35, Acorn NMR, 1994.

Massenspektren: Mass Spectrometer 5989 A mit 59980 B Particle Beam LC/MS Interface (Fa. Hewlett Packard).

Dünnschichtchromatographie: DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254 (Fa. Merck). Die Detektion erfolgte im UV (254 nm) oder durch Verwendung eines Cer-(IV)-Ammoniummolybdat-Tauchreagenzes (5 %  $(\text{NH}_4)_x\text{Mo}_7\text{O}_{24}$  und 0.2 %  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ , gelöst in 5 % wäßriger  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ). Die Detektion erfolgte durch anschließendes Erhitzen.

Säulenchromatographie (SC): Flash-Chromatographie <sup>[113]</sup> auf Kieselgel 60 (Korngröße 0.040 - 0.063 mm, Fa. Merck).

Analytische HPLC: Chromatographie Pumpen L-6200 Intelligent-Pump und L-6000 (Fa. Merck-Hitachi), UV-VIS Detektoren L-4000 und L-7400 (242 bzw. 254 nm, Fa. Merck-Hitachi), Integratoren D-7500 und D-2500 (Fa. Merck-Hitachi), Säulen: Kartuschensystem LiChroCart® (Fa. Merck):

A) LiChrospher® Si 60 (5 µm, 250 × 4 mm mit Vorsäule 4 × 4 mm)

B) LiChrosorb® Si 60 (5 µm, 250 × 4 mm mit Vorsäule 4 × 4 mm).

Präparative HPLC: Chromatographie Pumpe L-6000 (Fa. Merck-Hitachi), UV-VIS Detektor L-4000 (242 bzw. 254 nm, Fa. Merck-Hitachi), Integrator D-2000 (Fa. Merck-Hitachi), Säule: Hibar Fertigsäule RT (Fa. Merck) LiChrosorb® Si 60 (7 µm, 250 × 25 mm).

Reagenzien und Lösungsmittel: Alle Reagenzien waren von handelsüblicher Qualität.

Für die Reaktionen wurden getrocknete und destillierte Lösungsmittel verwendet. Für

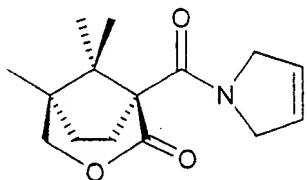
chromatographische Zwecke wurden destillierte, für die HPLC zusätzlich entgaste Lösungsmittel verwendet.

Reaktionsbedingungen: Die Reaktionen wurden, soweit nicht anders angegeben in ausgeheizten Glasgeräten unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre durchgeführt.

Bei der Beschreibung der Versuche wurden folgende Abkürzungen verwendet:

DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0.]undec-7-ene
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
Ether	Diethylether
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamin
i. Vak.	im Vakuum

**(1*S*,5*R*)-1-(2,5-Dihydropyrrol-1-ylcarbonyl)-5,8,8-trimethyl-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-on (13)**

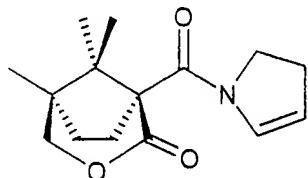


13

3.79 g (14.4 mmol) (1*S*,5*R*)-5,8,8-trimethyl-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-on-1-carbonsäure wurden in 60 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> suspendiert, auf 0 °C abgekühlt und mit 1.78 g (14.5 mmol) Oxalylchlorid versetzt. Anschließend wurde unter starkem Rühren DMF (10 Tropfen) zugegeben und der Ansatz langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde der Kolben eine Stunde mit einem Stickstoffstrom gespült, um HCl zu entfernen. Nach Abkühlung der Lösung auf 0 °C erfolgte Zugabe von 3.54 g (2.5 eq.) Triethylamin, sowie von 1 g (14.4 mmol) 3-Pyrrolin. Daraufhin wurde der Ansatz auf Raumtemperatur gebracht und 12 h gerührt. Anschließend wurde mit 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt, mehrmals mit 0.5 N HCl gewaschen, die organische Phase mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Petrolether / Ethylacetat = 7/3) und Umkristallisation aus Petrolether / Ethylacetat (7/3) ergab 3.254 g (86%) farblose Kristalle; Schmp.: 108 °C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 97.9 (c = 0.65, CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 0 °C): δ = 0.91 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.09 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.86-1.97 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.27 (dt, *J* = 11.0/5.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.43 (ddd, *J* = 13.9/11.0/5.9 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.94 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>O), 4.15 (dd, *J* = 11.3/2.2 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>O), 4.12-4.18 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 4.23 (ddd, *J* = 13.9/4.4/2.2 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 4.39 (ddd, *J* = 13.9/5.1/2.2 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 4.56 (ddd, *J* = 16.9/5.1/2.2 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 5.75 (ddd, *J* = 6.6/4.4/2.2 Hz, 1 H, HC=), 5.85 (ddd, *J* = 6.6/4.4/2.2 Hz, 1 H, HC=).

**Herstellungsbeispiel 2**

(1*S*,5*R*)-1-(2,3-Dihydropyrrol-1-ylcarbonyl)-5,8,8-trimethyl-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-on (14)



14

Eine Mischung aus 1.0 g 13 (3.8 mmol) und 15 mg Hydridotetrakis(triphenylphosphin)rhodium gelöst in 4 ml abs. Xylol wurde 44 h bei 140 °C in einem verschlossenen Druckrohr gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch abfiltriert, eingeengt, säulenchromatographisch (Petrolether / Ethylacetat / Ethyldimethylamin = 80/20/1) gereinigt und aus Cyclohexan umkristallisiert. Ausbeute: 700 mg (70%); farblose Kristalle; Schmp.: 105 °C.  $[\alpha]_D^{20} = +46.3$  ( $c = 0.68$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H}$  NMR ( $[\text{D}_5]\text{Nitrobenzol}$ , 130 °C):  $\delta = 0.91$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.07 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.80-2.00 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.18-2.33 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.45-2.70 (m, 3 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.89-3.96 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.99 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.19 (dd,  $J = 11.0/2.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.11-5.20 (m, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 6.71-6.79 (m, 1 H,  $\text{NCH}=\text{}$ ).

**Herstellungsbeispiel 3****(a) Elektrophile  $\alpha$ -Amidoalkylierung, allgemeine Arbeitsvorschrift**

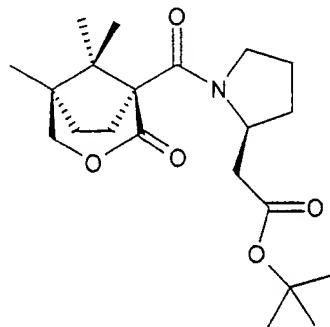
Bei –85 °C wurde über einen Zeitraum von 20 min HCl-Gas in wasserfreies  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml je 0.1 mmol 14) eingeleitet. Unter starkem Rühren wurde daraufhin langsam Enamid 14, gelöst in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 ml je 0.1 mmol) zugetropft. Dabei wurde die Einleitung von gasförmigem HCl nicht unterbrochen und weitere 10 - 20 min fortgeführt. Anschließend wurde überschüssiges HCl-Gas 1 h am Hochvakuum bei -78 ° entfernt. Die erhaltene Reaktionsmischung wurde daraufhin tropfenweise mit einer Lösung des jeweiligen metallorganischen Reagenzes versetzt. Nach der jeweils angegebenen Reaktionszeit erfolgte bei -78 ° Hydrolyse ( $\text{H}_2\text{O}$ ). Nach Trennung der

Phasen wurde die wässrige Phase viermal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die organischen Phasen mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der gewonnene Rückstand wurde wie angegeben weiterbehandelt.

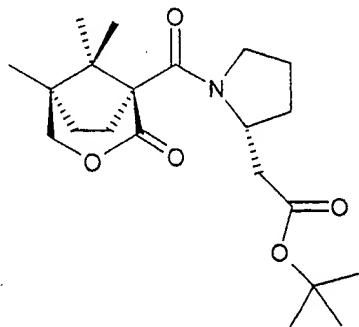
**(b) Herstellung von**

**(1,1-Dimethylethyl)-{(2*S*)-N-[(*1S,5R*)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-yl-carbonyl]pyrrolidin-2-yl}acetat (16) und**

**(1,1-Dimethylethyl)-{(2*R*)-N-[(*1S,5R*)-5,8,8-trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-yl-carbonyl]pyrrolidin-2-yl}acetat (17)**



16



17

Darstellung des Reagenzes:

Einer Lösung von 315  $\mu\text{l}$  (2.4 mmol) Diisopropylamin in 2.4 ml wasserfreiem THF wurden bei -78 °C 1.5  $\mu\text{l}$  (2.4 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) zugetropft. Nach 30 min Rühren erfolgte die Zugabe von 320  $\mu\text{l}$  (2.4 mmol) *tert*-Butylacetat. Es wurde weitere 40 min gerührt und dabei bis auf -30 °C erwärmt. Danach wurden 2.4 ml (2.4 mmol) Diethyl-aluminiumchloridlsg. (1 M in Hexan) zugegeben und abermals 20 min gerührt. Es wurde die gesamte Menge des Reagenzes eingesetzt.

Elektrophile  $\alpha$ -Amidoalkylierung, allgemeine Arbeitsvorschrift: 0.158 g (0.6 mmol) **14**, 6.6 ml (= 4 eq.) metallorganisches Reagenz (s.o.), 16 h, -78 °C. SC (Petrolether / Ethylacetat = 7/3) lieferte 203 mg (89.1 %) **16** und **17** als Diastereomerengemisch. HPLC-Analytik (Säule B; Heptan / Ethylacetat = 80/20; 1.5 ml/min): **16**:  $t_{\text{ret}} = 16.1$  min, 81.2%; **17**:  $t_{\text{ret}} = 20.4$  min, 18.8%.

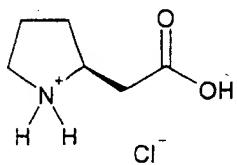
Die Trennung erfolgte durch präparative HPLC (7 Heptan / Ethylacetat = 82/18; 13.5 ml/min; 16:  $t_{\text{ret}} = 33.8$  min; 17:  $t_{\text{ret}} = 43.6$  min).

16: Ausbeute: 154 mg (67.6 %); farblose Kristalle, Schmp.: 135 °C. –  $[\alpha]_D^{20} = + 18.2$  (c = 1.07,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 0.88$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.03 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.43 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.63-1.69 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.74-1.96 (m, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.14-2.24 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.31-2.43 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.85 (dd,  $J = 15.5/3.8$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 3.21 (td,  $J = 9.5/6.5$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.72 (ddd,  $J = 9.5/7.3/2.4$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.91 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OC=O}$ ), 4.12 (dd,  $J = 11.0/2.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OC=O}$ ), 4.42 (qd,  $J = 8.1/3.8$  Hz, 1 H, NCHC).

17: Ausbeute: 36 mg (15.8 %); farblose Kristalle, Schmp.: 89 °C. –  $[\alpha]_D^{20} = + 56.6$  (c = 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H}$  NMR ( $[\text{D}_5]\text{Nitrobenzol}$ , 140 °C):  $\delta = 0.88$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.07 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.51 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.82-2.06 (m, 6 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.26 (ddd,  $J = 15.0/10.0/5.6$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.35 (dd,  $J = 15.6/9.3$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.61-2.72 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.18 (dd,  $J = 15.6/3.7$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 3.43-3.50 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.62 (dt,  $J = 10.6/6.9$  Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.92 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OC=O}$ ), 4.17 (dd,  $J = 11.1/2.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OC=O}$ ), 4.60-4.67 (m, 1 H, NCHC).

#### Herstellungsbeispiel 4

##### (S)-2-Pyrrolidinessigsäure (S-18-HCl)



S-18-HCl

325 mg (0.87 mmol) 16 wurden in 4 ml conc. Essigsäure gelöst, mit 6 ml HCl conc. versetzt und im Druckrohr 24 h auf 160 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend vorsichtig auf 15 ml Eiswasser gegossen und mehrmals mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extahiert. Die vereinigten  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Extrakte

wurden getrocknet ( $MgSO_4$ ) und i. Vak. eingeengt. Die Ausbeute an Auxiliar betrug 131 mg (71 %). Die wässrige Phase wurde i. Vak. eingeengt und am Hochvakuum zur Trockene gebracht. Die Ausbeute an Pyrrolidinessigsäurehydrochlorid betrug 102 mg (70.8 %). Zur Bestimmung von Drehwert und Schmelzpunkt wurde aus Aceton/ Methanol/Et<sub>2</sub>O umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp.: 173-175 °C,  $[\alpha]_D^{23} = + 19.1$  (c = 1.2, H<sub>2</sub>O) Lit.: [T. Govindachari, T. Rajagopalan, N. Viswanathan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1974, 1161-1165.] 175-176 °C,  $[\alpha]_D^{28} = + 19.3$  (c = 1.74, H<sub>2</sub>O). –  
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 20 °C):  $\delta = 1.66-1.79$  (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.92-2.16 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.21-2.32 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.74-2.92 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>COO), 3.26-3.34 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 3.79-3.89 (m, 1 H, NCHC).

### Herstellungsbeispiel 5

#### (S)-Pyrrolidin-2-ylsäuremethylesterhydrochlorid (S-19-HCl)

1.2 ml Methanol wurden bei 0 °C tropfenweise mit 0.3 ml (4.2 mmol) Thionylchlorid versetzt. Daraufhin wurden 173 mg (1.05 mmol) (S)-Homoprolinhydrochlorid (**S-18-HCl**, siehe Herstellungsbeispiel 4) zugegeben. Der Ansatz wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde am Wasserstrahlvakuum eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute 176 mg (93.8 %) farblose Kristalle. Schmp.: 53 °C.

$[\alpha]_D^{20} = + 3.3$  (c = 1.2, CHCl<sub>3</sub>) Lit.: [T. Govindachari, T. Rajagopalan, N. Viswanathan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1974, 1161-1165.]  $[\alpha]_D^{20} = + 3.4$  (c = 2.0, CHCl<sub>3</sub>]. – MS (70 eV); *m/z* (%): 143 (33) [M<sup>+</sup>], 128 (29), 115 (53), 110 (100).

### Herstellungsbeispiel 6

#### (R)-1-Benzylloxycarbonylpyrrolidin-2-ylsäuremethylester (R-21)

Die Darstellung erfolgte nach Lit. (J.-M. Casal, A. Fürst, W. Meier, *Helv. Chim. Acta* 1976, 59, 1917-1924.) ausgehend von 249 mg (1 mmol) (R)-1-Benzylloxycarbonylprolin (**R-20**) über (R)-2-Diazoacetylpyrrolidin-1-carbonsäurebenzylester.

Ausbeute: 113 mg (40.8%); farbloses Öl.

### Herstellungsbeispiel 7

#### **(S)-N-Benzylloxycarbonylprolinmethylester (S-22)**

Die Darstellung erfolgte nach Lit.: R. Nurdinov, E. Liepin'sh, I. Kalvin'sh, *Chem. Heterocycl. Compd.* 1993, 29, 1352- 1357. Ansatzgröße: 15 mmol (2.48 g); Ausbeute: 3.79 g (96%); farbloses Öl.

### Herstellungsbeispiel 8

#### **(R)-N-Benzylloxycarbonylprolinmethylester (R-22)**

Die Darstellung erfolgte analog der Arbeitsvorschrift für S-22. Ansatzgröße: 9.17 mmol (1.52 g); Ausbeute: 2.31 g (96%); farbloses Öl.

### Herstellungsbeispiel 9

#### **(2E)-3-[(2S)-1-(Benzylloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]acrylsäuremethylester und (2Z)-3-[(2S)-1-(Benzylloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]acrylsäuremethylester (S-24)**

Die Darstellung erfolgte nach Lit. [R. Grote, A. Zeeck, J. Stümpfel, H. Zähner, *Liebigs Ann. Chem.* 1990, 29, 525-530; T. Sato, K. Tsujimoto, K. Matsubayashi, H. Ishibashi, M. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.* 1992, 40, 2308-2312. ]

Einer Lösung von 2.346 g (8.92 mmol) S-22 in 50 ml Toluol wurde über 15 min bei -60 °C 18 ml DIBAH-Lsg. (1 M in Hexan) zugetropft und das Reaktionsgemisch 1 h bei -60 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch tropfenweise Zugabe von 2 ml Methanol abgebrochen, auf RT erwärmt und in 1 N HCl und Et<sub>2</sub>O aufgenommen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeengt. Der ölige Rückstand (2.07 g) wurde in 35 ml Acetonitril gelöst und mit 454 mg (10.7 mmol, 1.2 Äquiv.) LiCl sowie mit 1.86 ml (10.7 mmol, 1.2 Äquiv.) DIPEA versetzt. Anschließend wurden 1.73 ml (10.7 mmol, 1.2 Äquiv.) Trimethylphosphonoacetat zugetropft. Das Reaktionsgemisch

wurde 16 h bei RT gerührt, daraufhin i. Vak. eingeengt, in Et<sub>2</sub>O und Wasser aufgenommen und die wässrige Phase dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeengt. SC (Petrolether / Ethylacetat = 7/3) lieferte 1.88 g (72.9%) eines farblosen Öls.

### **Herstellungsbeispiel 10**

#### **(2E)-3-[(2R)-1-(Benzylloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]acrylsäuremethylester und (2Z)-3-[(2R)-1-(Benzylloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]acrylsäuremethylester (R-24)**

Die Darstellung erfolgte analog der Arbeitsvorschrift für S-24. Ansatzgröße: 7.03 mmol (1.85 g); Ausbeute: 1.48 g (72.8%); farbloses Öl.

### **Herstellungsbeispiel 11**

#### **(S)-Prolinmethylesterhydrochlorid (S-25-HCl)**

Die Darstellung erfolgte nach Lit.: D. Hoogwater, M. Peereboom, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5325-5332; J. Pastuszak, J. Gardener, J. Singh und D. Rich, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2982-2987. Ansatzgröße: 43.5 mmol (5.02 g); Ausbeute: 6.8 g (94%); Schmp.: 72 °C (Lit.: 73 °C).

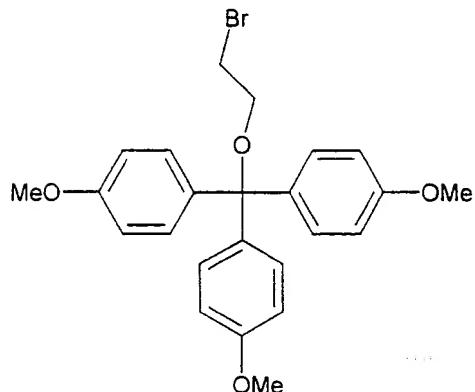
### **Herstellungsbeispiel 12**

#### **(R)-Prolinmethylesterhydrochlorid (R-25-HCl)**

Die Darstellung erfolgte nach Lit.: D. Hoogwater, M. Peereboom, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5325-5332; J. Pastuszak, J. Gardener, J. Singh und D. Rich, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2982-2987. Ansatzgröße: 43.5 mmol (5.02 g); Ausbeute: 7.0 g (97%); Schmp.: 71 °C (Lit. 73 °C).

## Herstellungsbeispiel 13

## 2-[(Trismethoxyphenyl)methoxy]ethylbromid (R-Br c)



R-Br c

Einer Lösung aus 1.05 g (3 mmol) Tris-(4-methoxyphenyl)methanol in 5 ml Benzol wurde 50  $\mu$ l  $H_2SO_4$  conc. zugetropft und das Reaktionsgemisch 5 min auf 65 °C erhitzt. Nach Zugabe von 318  $\mu$ l (4.5 mmol) Bromethanol rührte das Reaktionsgemisch weiter 60 min bei RT. Danach wurde es in  $Et_2O$  und Wasser aufgenommen, die wässrige Phase dreimal mit  $Et_2O$  extrahiert, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und i. Vak. eingeengt. SC (Petrolether /  $Et_2O$  = 9/1) des ölichen Rückstandes ergab 464 mg (33.8%) eines farblosen Öls. Daneben konnten 564 mg (53.7%) Tris(4-methoxyphenyl)methanol zurückgewonnen werden.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 20 °C):  $\delta$  = 3.37-3.46 (m, 4 H,  $NCH_2CH_2O$ ), 3.79 (s, 9 H,  $OCH_3$ ), 6.81-6.86 (m, 6 H, aromat. H), 7.32-7.37 (m, 6 H, aromat. H).

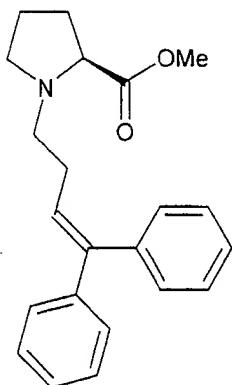
**Beispiel 1****(a) N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester****Allgemeine Arbeitsvorschrift A**

Einer Suspension aus dem Hydrochlorid des jeweils angegebenen Pyrrolidinylalkancarbon-säurealkylesters (1 Äquiv.), 0.1 Äquiv. Kaliumiodid und 2 Äquiv. Kaliumcarbonat in Aceton (1.5 ml/mmol) wurde 1 Äquiv. des jeweils angegebenen Bromids gelöst in Aceton (1 ml/mmol) zugetropft. Die Mischung wurde die jeweils angegebene Zeit bei Raumtemperatur gerührt, in Wasser und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und i. Vak. eingeengt. Der gewonnene Rückstand wurde wie angegeben weiterbehandelt.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift B**

Eine Lösung des jeweils angegebenen Cbz-geschützten Aminosäurealkylesters (= 1 Äquiv.) in MeOH (0.1 M) wurde mit einer Spatelspitze Pd/C versetzt und bei Normaldruck (Luftballon) unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre 1 h bei RT gerührt. Nach Abfiltration des Katalysators wurde i. Vak. eingeengt und der erhaltene Rückstand mit 1 Äquiv. Kaliumcarbonat und 0.1 Äquiv. Kaliumiodid in Aceton (1.5 ml/mmol) suspendiert. Anschließend wurde 1 Äquiv. des jeweils angegebenen Bromids gelöst in Aceton (1 ml/mmol) zugetropft. Die Mischung wurde die jeweils angegebene Zeit bei Raumtemperatur gerührt, in Wasser und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und i. Vak. eingeengt. Der gewonnene Rückstand wurde wie angegeben weiterbehandelt.

## (b) (S)-N-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (S-27a)



S-27a

N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester:

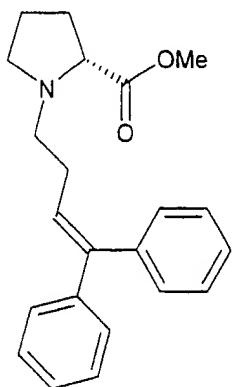
Allgemeine Arbeitsvorschrift A: 497 mg (3 mmol) L-Prolinmethylesterhydrochlorid (S-25-HCl, siehe Herstellungsbeispiel 11), 49.8 mg (0.3 mmol) Kaliumiodid, 829 mg (6 mmol)

Kaliumcarbonat, 861 mg (3 mmol) 4,4-Diphenylbut-3-en-1-ylbromid. Reaktionszeit: 46 h.

Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 7/3) ergab 527 mg (52.4 %) eines farblosen Öls.

$[\alpha]_D^{20} = -35.7$  ( $c = 2.79, \text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.70\text{-}1.85$  (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.85-1.96 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.02-2.14 (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 2.27-2.37 (m, 3 H,  $\text{NCH}_2=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.49-2.57 (m, 1 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.81 (dt,  $J = 11.5/8.1\text{Hz}$ , 1 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.11 (td,  $J = 8.1/3.0\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.16 (dd,  $J = 8.7/5.9\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{NCHCOO}$ ), 3.68 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.08 (t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 1 H,  $=\text{CH}$ ), 7.15-7.40 (m, 10 H, aromat. H).

## (c) (R)-N-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (R-27a)

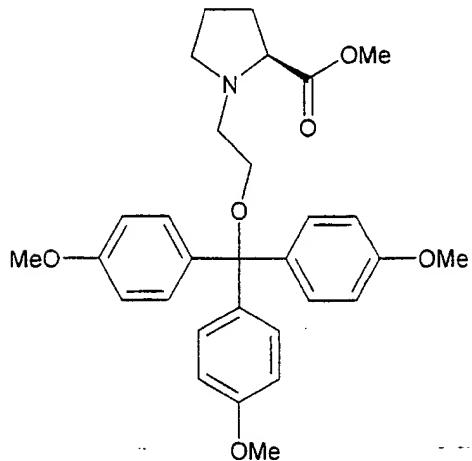


R-27a

N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift A: 359 mg (2.17 mmol) D-Prolinmethylesterhydrochlorid (R-25-HCl, siehe Herstellungsbeispiel 12), 36 mg (0.217 mmol) Kaliumiodid, 600 mg (4.34 mmol) Kaliumcarbonat, 623 mg (2.17 mmol) 4,4-Diphenylbut-3-en-1-ylbromid. Reaktionszeit: 48 h. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 7/3) ergab 350 mg (48.1 %) eines farblosen Öls. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit denen des (S)-Enantiomers S-27a überein.  $[\alpha]_D^{20} = +34.9$  ( $c = 1.72$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

(d) (S)-N-{2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (S-27c)

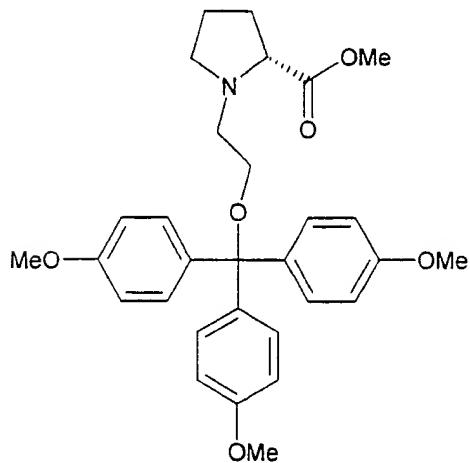


S-27c

## N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift A: 248 mg (1.5 mmol) L-Prolinmethylesterhydrochlorid (**S-25-HCl**, siehe Herstellungsbeispiel 11), 24.9 mg (0.15 mmol) Kaliumiodid, 415 mg (3 mmol) Kaliumcarbonat, 686 mg (1.5 mmol) **R-Br c** (siehe Herstellungsbeispiel 13). Reaktionszeit: 40 h. Säulenchromatographische Reinigung (Ether / Petrolether = 7/3) ergab 285 mg (37.6 %) eines farblosen Öls.  $[\alpha]_D^{20} = -29.6$  ( $c = 1.05$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.73\text{--}1.81$  (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.81–1.93 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.02–2.14 (m, 1 H,  $\text{NHCCH}_2$ ), 2.43 (q,  $J = 8.7$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.73 (dt,  $J = 12.6/6.3$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.95 (dt,  $J = 12.6/6.3$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.09–3.16 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.21 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.26 (dd,  $J = 8.9/5.8$  Hz, 1 H,  $\text{NCHCOO}$ ), 3.65 (s, 3 H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.78 (s, 9 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.79–6.83 (m, 6 H, aromat. H), 7.29–7.34 (m, 6 H, aromat. H).

(e) (*R*)-N-{2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (**R-27c**)

**R-27c**

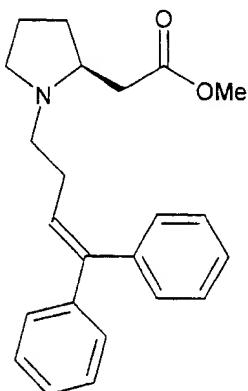
## N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift A: 331 mg (2.0 mmol) D-Prolinmethylesterhydrochlorid (**R-25-HCl**, siehe Herstellungsbeispiel 12), 33.2 mg (0.2 mmol) Kaliumiodid, 553 mg (4.0 mmol) Kaliumcarbonat, 914 mg (2.0 mmol) **R-Br c** (siehe Herstellungsbeispiel 13).

Reaktionszeit: 40 h. Säulenchromatographische Reinigung (Ether / Petrolether = 7/3) ergab 395

mg (39.1 %) eines farblosen Öls. Die analytischen Daten ( $^1\text{H}$  NMR, IR, MS) der Verbindung stimmen mit mit denen des (*S*)-Enantiomers **S-27c** überein.  $[\alpha]_D^{20} = +30.5$  ( $c = 1.75, \text{CHCl}_3$ ).

(f) (*S*)-[1-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-yl]essigsäuremethylester (**S-28a**)

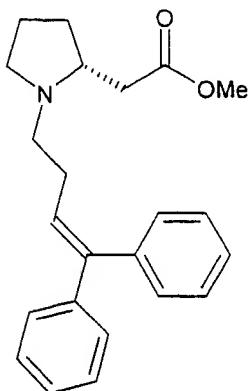


**S-28a**

N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift A: 176 mg (0.983 mmol) (*S*)-Pyrrolidin-2-yl-essigsäure-methylesterhydrochlorid (**S-19-HCl**, siehe Herstellungsbeispiel 5), 16.6 mg (0.1 mmol) Kaliumiodid, 304 mg (2.2 mmol) Kaliumcarbonat, 287 mg (1 mmol) 4,4-Diphenylbut-3-en-1-ylbromid. Reaktionszeit: 46 h. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 7/3) ergab 218 mg (63.5 %) eines farblosen Öls.

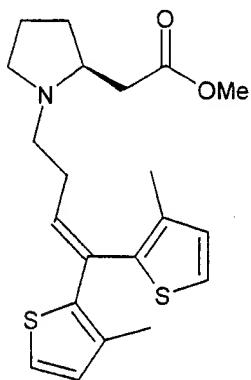
$[\alpha]_D^{20} = -62.5$  ( $c = 3.35, \text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3, 20^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 1.49\text{--}1.59$  (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 1.62–1.80 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.94–2.05 (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 2.11 (dt,  $J = 8.2/9.0$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.26 (dd,  $J = 14.9/9.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.28–2.35 (m, 3 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.60 (dd,  $J = 14.9/4.3$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.70–2.79 (m, 1 H,  $\text{NCHC}$ ), 2.80–2.88 (m, 1 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.02 (ddd,  $J = 9.3/7.5/3.1$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.64 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.10 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1 H,  $=\text{CH}$ ), 7.16–7.40 (m, 10 H, aromat. H).

(g) (*R*)-[1-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-yl]essigsäuremethylester (R-28a)

R-28a

N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift B: 227 mg (0.82 mmol) (*R*)-1-Benzylloxycarbonylpyrrolidin-2-ylsäuremethylester (R-21, siehe Herstellungsbeispiel 6), 13.6 mg (0.082 mmol) Kaliumiodid, 113 mg (0.82 mmol) Kaliumcarbonat, 235 mg (0.82 mmol) 4,4-Diphenylbut-3-en-1-ylbromid. Reaktionszeit: 47 h. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 7/3) ergab 175 mg (61.1 %) eines farblosen Öls. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit denen des (*S*)-Enantiomers S-28a überein.  $[\alpha]_D^{20} = +61.2$  ( $c = 1.49$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

(h) (*S*)-{1-[4,4-Bis(3-methyl-2-thienyl)but-3-en-1-yl]pyrrolidin-2-yl}essigsäuremethylester (S-28b)

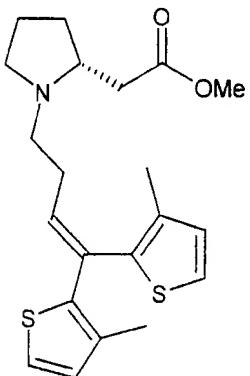
S-28b

N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift A: 179 mg (1.0 mmol) (*S*)-Pyrrolidin-2-ylsuccinimethyl-esterhydrochlorid (**S-19-HCl**, siehe Herstellungsbeispiel 5), 16.6 mg (0.1 mmol) Kaliumiodid, 276 mg (2.0 mmol) Kaliumcarbonat, 327 mg (1.0 mmol) 4,4-Bis(3-methyl-2-thienyl)but-3-en-1-ylbromid. Reaktionszeit: 46 h. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 7/3) ergab 159 mg (40.8 %) eines farblosen Öls.

$[\alpha]_D^{20} = -60.2$  ( $c = 0.99, \text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.49\text{--}1.57$  (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.67–1.76 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.96–2.03 (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 2.02 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ ), 2.04 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ ), 2.13 (td,  $J = 8.7/8.4$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.25 (dd,  $J = 14.8/8.8$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.28–2.36 (m, 3 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.62 (dd,  $J = 14.8/4.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.70–2.78 (m, 1 H,  $\text{NCHC}$ ), 2.81–2.89 (m, 1 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.04 (ddd,  $J = 10.0/7.4/3.3$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.66 (s, 3 H,  $-\text{OCH}_3$ ), 6.06 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1 H,  $=\text{CH}$ ), 6.77 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H,  $\text{SC}=\text{CH}$ ), 6.84 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H,  $\text{SC}=\text{CH}$ ), 7.06 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H,  $\text{SCH}=\text{}$ ), 7.21 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H,  $\text{SCH}=\text{}$ ).

(i) (*R*)-{1-[4,4-Bis(3-methyl-2-thienyl)but-3-en-1-yl]pyrrolidin-2-yl}essigsäuremethylester (**R-28b**)



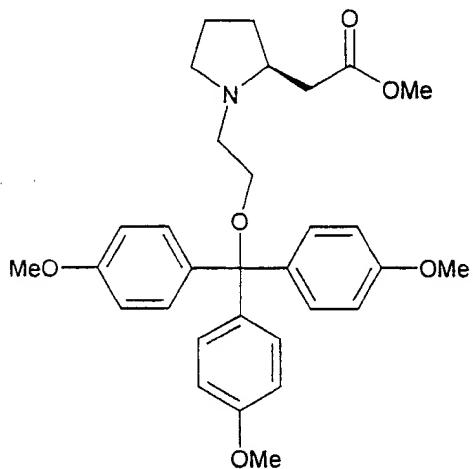
**R-28b**

N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift B: 277 mg (1.0 mmol) (*R*)-1-Benzyloxycarbonylpyrrolidin-2-ylsuccinimethyl-ester (**R-21**, siehe Herstellungsbeispiel 6), 16.6 mg (1.0 mmol) Kaliumiodid, 138 mg (1.0 mmol) Kaliumcarbonat, 327 mg (1 mmol) 4,4-Bis(3-methyl-2-thienyl)but-3-en-1-ylbromid. Reaktionszeit: 46 h. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 7/3) ergab 161 mg (41.3 %) eines farblosen Öls. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit mit denen des (*S*)-Enantiomers **S-28b** überein.

$[\alpha]_D^{20} = +61.3$  ( $c = 1.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

(j) (*S*)-(1-{2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl)essigsäuremethylester  
(S-28c)



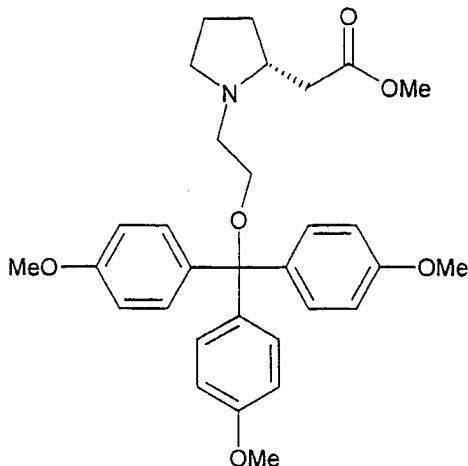
S-28c

N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift A: 215 mg (1.2 mmol) (*S*)-Pyrrolidin-2-ylessigsäuremethylesterhydrochlorid (S-19-HCl, siehe Herstellungsbeispiel 5), 19.9 mg (0.12 mmol) Kaliumiodid, 332 mg (2.4 mmol) Kaliumcarbonat, 548 mg (1 mmol) **R-Br c** (siehe Herstellungsbeispiel 13). Reaktionszeit: 46 h. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 20/80) ergab 220 mg (35.2 %) eines farblosen Öls.

$[\alpha]_D^{20} = -27.6$  ( $c = 1.77$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). -  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.49\text{-}1.59$  (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.68-1.80 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.97-2.07 (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 2.21-2.31 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 2.51 (dt,  $J = 12.5/6.5$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.65 (dd,  $J = 15.1/4.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.79-2.87 (m, 1 H,  $\text{NHC}$ ), 2.97 (dt,  $J = 12.5/6.5$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.06 (ddd,  $J = 10.4/7.1/3.5$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.20 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.67 (s, 3 H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.81 (s, 9 H,  $-\text{OCH}_3$ ), 6.81-6.87 (m, 6 H, aromat. H), 7.34-7.39 (m, 6 H, aromat. H).

(k) (R)-(1-{2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl)essigsäuremethylester  
(R-28c)

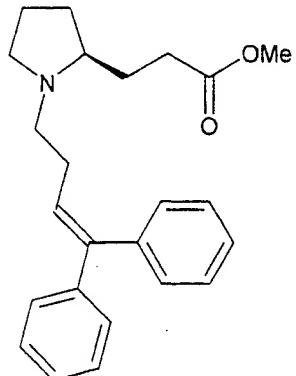


R-28c

N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift B: 227 mg (0.82 mmol) (R)-1-Benzylloxycarbonylpyrrolidin-2-ylsäuremethylester (R-21, siehe Herstellungsbeispiel 6), 13.6 mg (0.082 mmol) Kaliumiodid, 113 mg (0.82 mmol) Kaliumcarbonat, 375 mg (0.82 mmol) R-Br c (siehe Herstellungsbeispiel 13). Reaktionszeit: 45 h. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit mit denen des (S)-Enantiomers S-28c überein. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 20/80) ergab 175 mg (41.1 %) eines farblosen Öls.  $[\alpha]_D^{20} = + 26.7$  (c = 1.5, CHCl<sub>3</sub>).

(l) 3-[(S)-1-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-yl] propionsäuremethylester (S-29a)

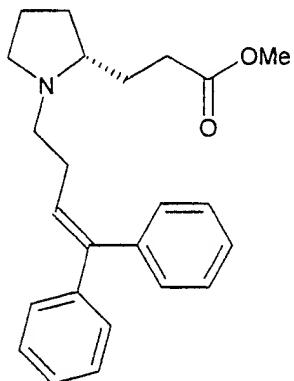


S-29a

N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift B: 269 mg (0.93 mmol) **S-24** (siehe Herstellungsbeispiel 9), 15.4 mg (0.093 mmol) Kaliumiodid, 128 mg (0.93 mmol) Kaliumcarbonat, 267 mg (0.93 mmol) 4,4-Diphenylbut-3-en-1-ylbromid. Reaktionszeit: 48 h. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan / Ether = 7/3) ergab 142 mg (42.0 %) eines farblosen Öls.  $[\alpha]_D^{20} = -63.9$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  
 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.30\text{-}1.39$  (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 1.47-1.70 (m, 3 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.75-1.83 (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 1.83-1.93 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.99 (td,  $J = 9.0/8.2$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.11-2.28 (m, 5 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ,  $\text{NCHC}$ ), 2.33 (ddd,  $J = 15.6/9.5/5.9$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.84 (ddd,  $J = 15.3/8.5/6.1$  Hz, 1 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.97 (ddd,  $J = 9.0/7.4/2.9$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.59 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.05 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H,  $=\text{CH}$ ), 7.10-7.33 (m, 10 H, aromat. H).

**(m) 3-[(*R*)-1-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-yl] propionsäuremethylester (R-29a)**

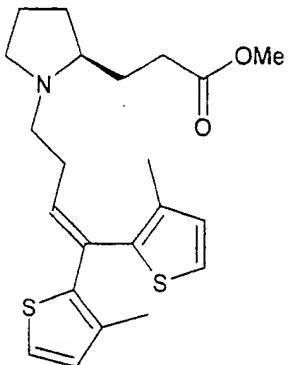


**R-29a**

N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift B: 231 mg (0.8 mmol) **R-24** (siehe Herstellungsbeispiel 10), 13.3 mg (0.08 mmol) Kaliumiodid, 111 mg (0.8 mmol) Kaliumcarbonat, 230 mg (0.8 mmol) 4,4-Diphenylbut-3-en-1-ylbromid. Reaktionszeit: 46 h. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan / Ether = 3/7) ergab 131 mg (45.0 %) eines farblosen Öls. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit mit denen des (*S*)-Enantiomers **S-29a** überein.  $[\alpha]_D^{20} = +63.55$  ( $c = 1.07$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

(n) 3-<{(S)-1-[4,4-Bis(3-methyl-2-thienyl)but-3-en-1-yl]pyrrolidin-2-yl}propionsäure-methylester (S-29b)

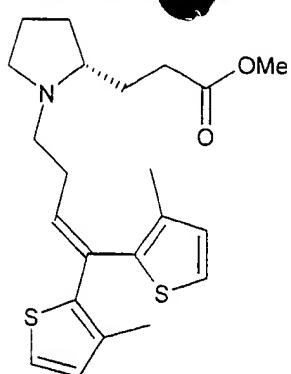


S-29b

N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift B: 289 mg (1.0 mmol) S-24 (siehe Herstellungsbeispiel 9), 16.6 mg (0.1 mmol) Kaliumiodid, 138 mg (1.0 mmol) Kaliumcarbonat, 327 mg (1.0 mmol) 4,4-Bis(3-methyl-2-thienyl)but-3-en-1-ylbromid. Reaktionszeit: 46 h. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 5/5) ergab 165 mg (40.9 %) eines farblosen Öls.  $[\alpha]_D^{20} = -6.2$  ( $c = 1.05$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.37\text{--}1.47$  (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 1.53–1.78 (m, 3 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.82–1.90 (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 1.91–2.01 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.03 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.05 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.07 (q,  $J = 8.9$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.18–2.35 (m, 5 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ,  $\text{NCHC}$ ), 2.40 (ddd,  $J = 15.6/9.5/5.9$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.91 (dt,  $J = 11.4/8.1$  Hz, 1 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.07 (ddd,  $J = 9.5/7.5/3.0$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.68 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H,  $=\text{CH}$ ), 6.77 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H,  $\text{SC}=\text{CH}$ ), 6.85 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H,  $\text{SC}=\text{CH}$ ), 7.06 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H,  $\text{SCH}=\text{}$ ), 7.21 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H,  $\text{SCH}=\text{}$ ).

(o) 3-<{(R)-1-[4,4-Bis(3-methyl-2-thienyl)but-3-en-1-yl]pyrrolidin-2-yl}propionsäure-methylester (R-29b)

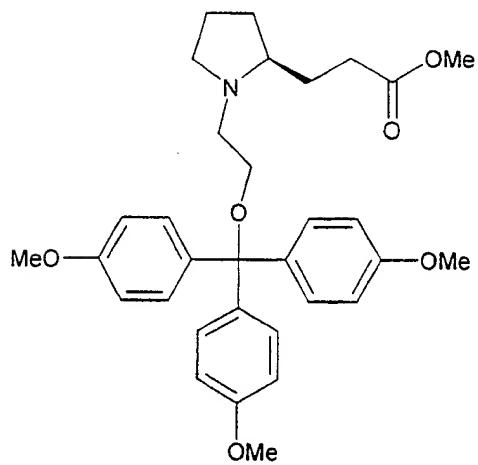


R-29b

N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift B: 474 mg (1.64 mmol) R-24 (siehe Herstellungsbeispiel 10), 27.2 mg (0.16 mmol) Kaliumiodid, 227 mg (1.64 mmol) Kaliumcarbonat, 536 mg (1.64 mmol) 4,4'-Bis(3-methyl-2-thienyl)but-3-en-1-ylbromid. Reaktionszeit: 47 h. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 5/5) ergab 260 mg (39.4 %) eines farblosen Öls. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit denen des (S)-Enantiomers S-29b überein.  $[\alpha]_D^{20} = +6.3$  ( $c = 1.18$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

(p) 3-[(S)-1-{2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl]propionsäure-methylester (S-29c)



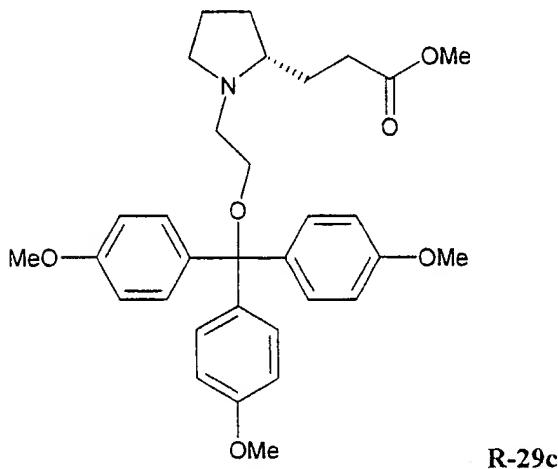
S-29c

N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift B: 289 mg (1.0 mmol) S-24 (siehe Herstellungsbeispiel 9), 16.6 mg (0.1 mmol) Kaliumiodid, 138 mg (1.0 mmol) Kaliumcarbonat, 457 mg (1.0 mmol) R-Br c (siehe Herstellungsbeispiel 13). Reaktionszeit: 48 h. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 2/8) ergab 117 mg (21.9 %) eines farblosen Öls.  $[\alpha]_D^{20} = -29.5$  ( $c = 1.27$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

–  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.36\text{-}1.46$  (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.56-1.64 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.64-1.73 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.81-1.89 (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 1.90-2.00 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.15 (q,  $J = 9.0$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.21-2.47 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{NCHC}$ ), 2.98-3.10 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 3.12-3.25 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.67 (s, 3 H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.80 (s, 9 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.80-6.85 (m, 6 H, aromat. H), 7.33-7.37 (m, 6 H, aromat. H).

(q) 3-[(*R*)-1-{2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl]propionsäuremethylester (R-29c)

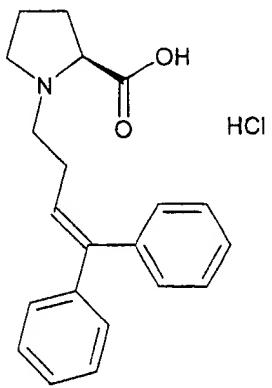


N-Alkylierung der Pyrrolidinylalkancarbonsäurealkylester:

Allgemeine Arbeitsvorschrift B: 289 mg (1.0 mmol) R-24 (siehe Herstellungsbeispiel 10), 16.6 mg (0.1 mmol) Kaliumiodid, 138 mg (1.0 mmol) Kaliumcarbonat, 457 mg (1.0 mmol) R-Br c (siehe Herstellungsbeispiel 13). Reaktionszeit: 48 h. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether / Ethylacetat = 2/8) ergab 239 mg (44.8%) eines farblosen Öls. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit denjenigen des (S)-Enantiomers S-29c überein.  $[\alpha]_D^{20} = +29.5$  ( $c = 1.05$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Beispiel 2****(a) Verseifung der Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift**

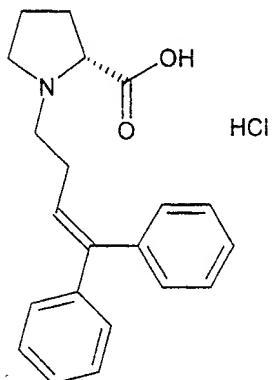
Die Methylester (= 1 Äquiv.) wurden jeweils in Ethanol gelöst (ca. 2 ml / mmol). Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit 12 N NaOH (2 Äquiv.) versetzt. Anschließend wurde das Kühlbad entfernt und der Ansatz bei RT die jeweils angegebene Zeit gerührt. Der Ansatz wurde erneut auf 0 °C abgekühlt und, soweit nicht anders angegeben, tropfenweise mit 0.25 N HCl auf pH ≈ 6 angesäuert. Das Reaktionsgemisch wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Wasser aufgenommen und fünfmal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), i. Vak. eingeengt und der erhaltene Rückstand wie angegeben weiterbehandelt.

**(b) (S)-N-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-carbonsäurehydrochlorid (S-30a)****S-30a**

Verseifung Methylester, Allgemeine Arbeitsvorschrift: 265 mg (0.79 mmol) S-27a (siehe Beispiel 1(b)), 132 µl 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. Die Aufarbeitung erfolgte abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift durch tropfenweises Ansäuern unter Kühlung mit 4 M HCl auf pH ≈ 1 und fünfmalige Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), i. Vak. eingeengt und das erhaltene Hydrochlorid aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 231 mg (81.9%); farblose Kristalle, Schmp.: 220 °C. – [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = – 21.0 (c = 1.00, CH<sub>3</sub>OH). – <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 20 °C): δ = 1.88-2.00 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.08-2.21 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.43-2.53 (m, 1 H, NCHCCH<sub>2</sub>), 2.54-2.62 (m, 2 H,

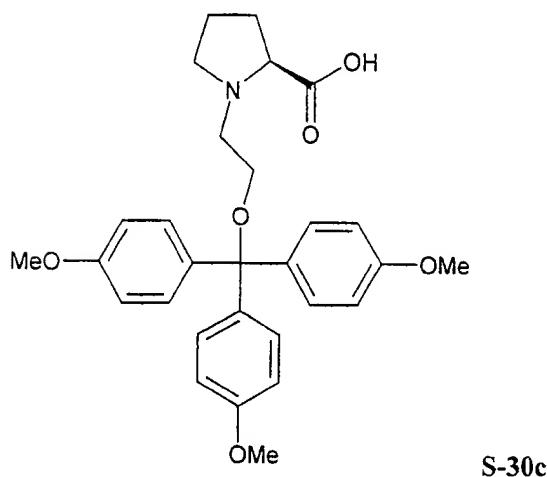
=CHCH<sub>2</sub>), 3.05-3.14 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.20-3.30 (m, 1 H, =CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.45 (td, *J* = 12.4/8.0 Hz, 1 H, =CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.62 (ddd, *J* = 12.4/7.5/4.0 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 4.08 (dd, *J* = 9.6/6.8 Hz, 1 H, NCHC), 6.11 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H, =CH), 7.19-7.49 (m, 10 H, aromat. H).

(c) (*R*)-N-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-carbonsäurehydrochlorid (R-30a)



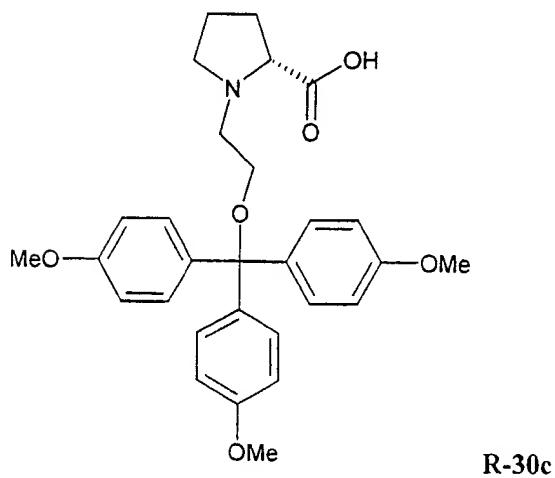
Verseifung Methylester, Allgemeine Arbeitsvorschrift: 210 mg (0.63 mmol) R-27a (siehe Beispiel 1(c)), 105 µl 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. Die Aufarbeitung erfolgte abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift durch tropfenweises ansäuern unter Kühlung mit 4 M HCl auf pH ≈ 1 und fünfmalige Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), i. Vak. eingeengt und das erhaltene Hydrochlorid aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 184 mg (82.1%); farblose Kristalle, Schmp.: 218 °C. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit denen des (*S*)-Enantiomers S-30a überein. – [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +21.9 (c = 0.71, CH<sub>3</sub>OH).

(d) (S)-N-{2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-carbonsäure (S-30c)–



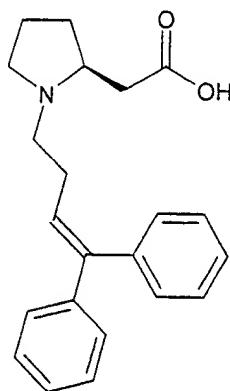
Verseifung Methylester, Allgemeine Arbeitsvorschrift: 289 mg (0.63 mmol) S-27c (siehe Beispiel 1(d)), 95  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 4 h. Umkristallisation aus Ether / *n*-Pentan (1/1) lieferte 225 mg (80.1%) farblose Kristalle, Schmp.: 69-75 °C (Zersetzung).  $-[\alpha]_D^{20} = -8.2$  ( $c = 4.92$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.85\text{-}1.95$  (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.22 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2 H,  $\text{NCHCCCH}_2$ ), 2.77 (dt,  $J = 9.8\text{/}8.8$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.93-3.01 (m, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.27-3.36 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.39-3.47 (m, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.54 (dt,  $J = 9.8\text{/}5.5$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.68-3.76 (m, 1 H,  $\text{NCHC}$ ), 3.80 (s, 9 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.80-6.86 (m, 6 H, aromat. H), 7.28-7.33 (m, 6 H, aromat. H).

(e) (R)-N-{2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-carbonsäure (R-30c)



Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 243 mg (0.48 mmol) R-27c (siehe Beispiel 1(e)), 80  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 4 h. Umkristallisation aus Ether / *n*-Pentan (1/1) lieferte 186 mg (78.8%); farblose Kristalle, Schmp.: 69-75 °C (Zersetzung). Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit mit denen des (S)-Enantiomers S-30c überein.  $[\alpha]_D^{20} = +8.1$  ( $c = 2.73$ , CHCl<sub>3</sub>).

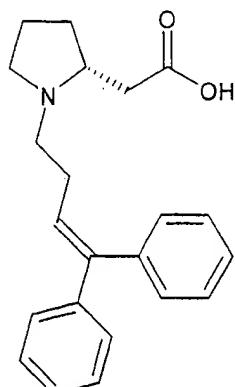
(f) (S)-[1-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-yl]essigsäure (S-31a)



S-31a

Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 139 mg (0.398 mmol) S-28a (siehe Beispiel 1(f)), 66  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. SC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / Ethanol = 8/2) lieferte 110 mg (82.5%) farblose Kristalle, Schmp.: 130-137 °C (Zersetzung).  $-[\alpha]_D^{20} = -85.4$  ( $c = 1.30$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 20 °C):  $\delta = 1.67$ -1.94 (m, 3 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.05-2.15 (m, 1 H, NCHCCH<sub>2</sub>), 2.35 (td,  $J = 10.5/8.5$  Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 2.42-2.54 (m, 4 H, =CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, CH<sub>2</sub>COO), 2.65 (dd,  $J = 17.1/5.1$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>COO), 2.95-3.04 (m, 1 H, NCHC), 3.06-3.16 (m, 1 H, =CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.19 (ddd,  $J = 10.5/7.1/3.9$  Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 6.02 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H, =CH), 7.14-7.44 (m, 10 H, aromat. H).

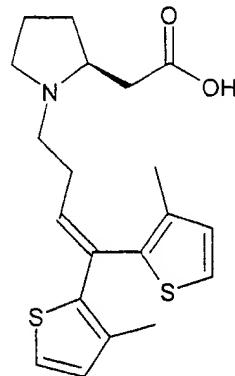
## (g) (R)-[1-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-yl]essigsäure (R-31a)



R-31a

Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 136 mg (0.389 mmol) R-28a (siehe Beispiel 1(g)), 65 µl 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. SC (Ethanol) lieferte 105 mg (80.4%) farblose Kristalle, Schmp.: 129-135 °C (Zersetzung). Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit denjenigen des (S)-Enantiomers S-31a überein. –  $[\alpha]_D^{20} = +86.5$  (c = 0.47, CHCl<sub>3</sub>).

## (h) (S)-{1-[4,4-Bis(3-methyl-2-thienyl)but-3-en-1-yl]pyrrolidin-2-yl}essigsäure (S-31b)

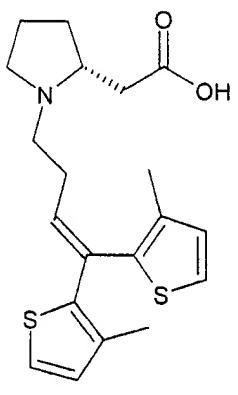


S-31b

Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 85 mg (0.218 mmol) S-28b (siehe Beispiel 1(h)), 36 µl 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. SC (Ethanol) lieferte 57 mg (69.6%) farbloses Öl. –

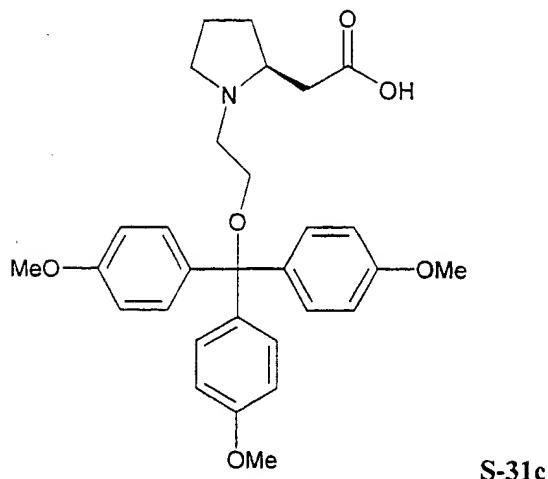
$[\alpha]_D^{20} = -64.9$  ( $c = 0.85$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C);  $\delta = 1.66-1.79$  (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.79-1.95 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.98 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.03 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.04-2.17 (m, 1 H,  $\text{NCHCC}_2$ ), 2.38-2.55 (m, 5 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 2.63 (dd,  $J = 16.9/5.3$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.93-3.01 (m, 1 H,  $\text{NCHC}$ ), 3.03-3.12 (m, 1 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.29 (ddd,  $J = 11.0/7.5/4.0$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.01 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H,  $=\text{CH}$ ), 6.76 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H,  $\text{SC}=\text{CH}$ ), 6.87 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H,  $\text{SC}=\text{CH}$ ), 7.06 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H,  $\text{SCH}=$ ), 7.24 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H,  $\text{SCH}=$ ).

(i) (*R*)-{1-[4,4-Bis(3-methyl-2-thienyl)but-3-en-1-yl]pyrrolidin-2-yl}essigsäure (R-31b)



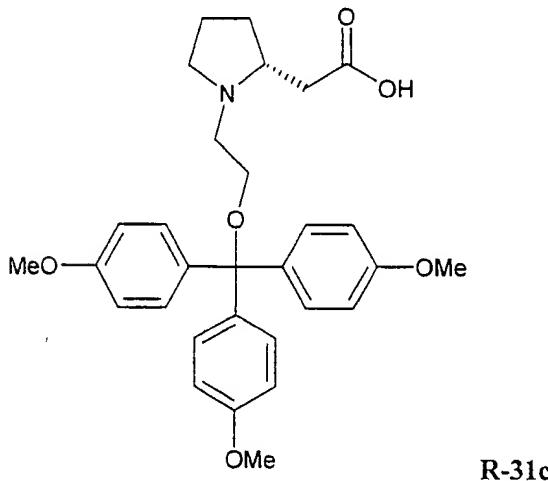
Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 105 mg (0.27 mmol) R-28b (siehe Beispiel 1(i)), 45  $\mu\text{l}$  12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. SC (Ethanol) lieferte 69 mg (68.1%) farbloses Öl. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit denjenigen des (*S*)-Enantiomers S-31b überein.  $[\alpha]_D^{20} = +65.2$  ( $c = 1.02$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

(j) (S)-(1-{2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl)essigsäure (S-31c) —



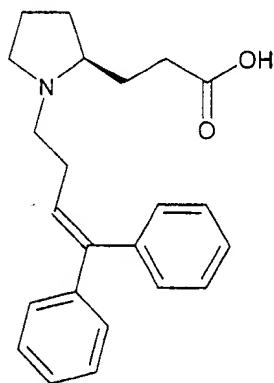
Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 220 mg (0.423 mmol) **S-28c** (siehe Beispiel 1(j)), 70 µl 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. Umkristallisation aus Ether / *n*-Pentan (1/1) lieferte 176 mg (82.2%); farblose Kristalle, Schmp.: 68-73 °C (Zersetzung).  $[\alpha]_D^{20} = -32.0$  ( $c = 0.66$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.69\text{-}1.97$  (m, 3 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.04-2.15 (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 2.44-2.59 (m, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{NCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.68 (dd,  $J = 17.2/4.3$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.98-3.07 (m, 1 H,  $\text{NCHC}$ ), 3.07-3.17 (m, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.26-3.44 (m, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 3.79 (s, 9 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.84-6.86 (m, 6 H, aromat. H), 7.28-7.34 (m, 6 H, aromat. H).

(k) (R)-(1-{2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl)essigsäure (R-31c)



Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 135 mg (0.26 mmol) **R-28c** (siehe Beispiel 1(k)), 43 µl 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. Umkristallisation aus Ether / *n*-Pantan (1/1) lieferte 109 mg (83.0%); farblose Kristalle, Schmp.: 68-73 °C (Zersetzung). Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit mit denen des (*S*)-Enantiomers **S-31c** überein.  $[\alpha]_D^{20} = + 32.7$  ( $c = 1.02$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

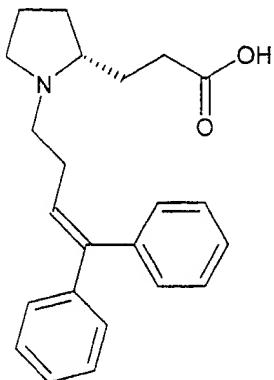
(l) 3-[(*S*)-1-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-yl]propionsäure (**S-32a**)



**S-32a**

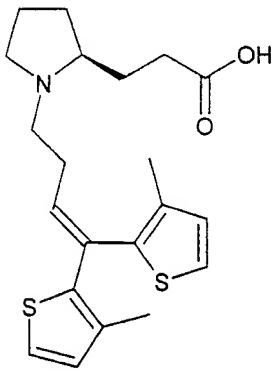
Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 122 mg (0.336 mmol) **S-29a** (siehe Beispiel 1(l)), 56 µl 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. SC (Ethanol) lieferte 88 mg (75.0%) farbloses Öl. –

$[\alpha]_D^{20} = - 20.4$  ( $c = 1.10$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.61$ -1.72 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.72-1.90 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.90-2.02 (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 2.32-2.59 (m, 6 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{NCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.85-2.94 (m, 1 H,  $\text{NCHC}$ ), 3.05 (td,  $J = 11.0/5.0$  Hz, 1 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.18-3.25 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.03 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1 H,  $=\text{CH}$ ), 7.12-7.40 (m, 10 H, aromat. H).

(m) 3-[(*R*)-1-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)pyrrolidin-2-yl]propionsäure (R-32a)

R-32a

Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 107 mg (0.336 mmol) **R-29a** (siehe Beispiel 1(m)), 49  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. SC (Ethanol) lieferte 76 mg (73.9%) farbloses Öl. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit mit denen des (*S*)-Enantiomers **S-32a** überein.  $[\alpha]_D^{20} = + 19.5$  ( $c = 0.87$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

(n) 3-{(*S*)-1-[4,4-Bis(3-methyl-2-thienyl)-3-butenyl]pyrrolidin-2-yl}propionsäure (S-32b)

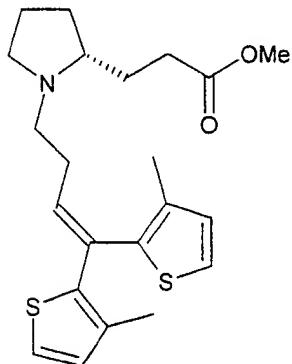
S-32b

Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 100 mg (0.248 mmol) **S-29b** (siehe Beispiel 1(n)), 41  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. SC (Ethanol) lieferte 68 mg (70.5%) farbloses Öl. -

$[\alpha]_D^{20} = - 17.0$  ( $c = 0.73$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). -  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.70\text{--}1.85$  (m, 2 H,

$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.85-2.0 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.96 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.00 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.40-2.75 (m, 5 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{NCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.69 (td,  $J=11.3/5.0$  Hz, 1 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.03-3.15 (m, 2 H,  $=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{NCHC}$ ), 3.28-3.38 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.96 (t,  $J=7.3$  Hz, 1 H,  $=\text{CH}$ ), 6.74 (d,  $J=4.4$  Hz, 1 H,  $\text{SC}=\text{CH}$ ), 6.85 (d,  $J=4.4$  Hz, 1 H,  $\text{SC}=\text{CH}$ ), 7.05 (d,  $J=4.4$  Hz, 1 H,  $\text{SCH}=$ ), 7.22 (d,  $J=4.4$  Hz, 1 H,  $\text{SCH}=$ ).

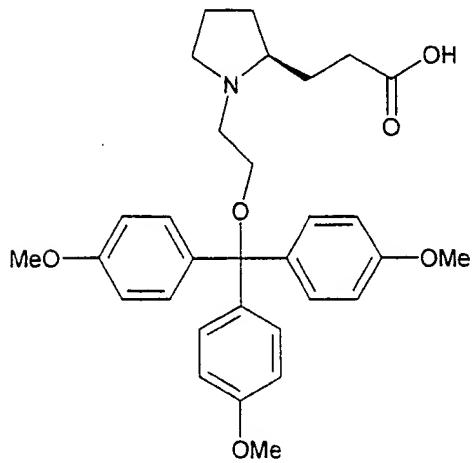
(o) 3- $\{(R)\text{-}1\text{-[4,4-Bis(3-methyl-2-thienyl)-3-butenyl]pyrrolidin-2-yl}\}$ propionsäure (R-32b)



R-32b

Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 170 mg (0.421 mmol) R-29b (siehe Beispiel 1(o)), 70  $\mu\text{l}$  12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. SC (Ethanol) lieferte 112 mg (68.3%) farbloses Öl. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit denen des (S)-Enantiomers S-32b überein.  $[\alpha]_D^{20} = +17.3$  ( $c = 0.91$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

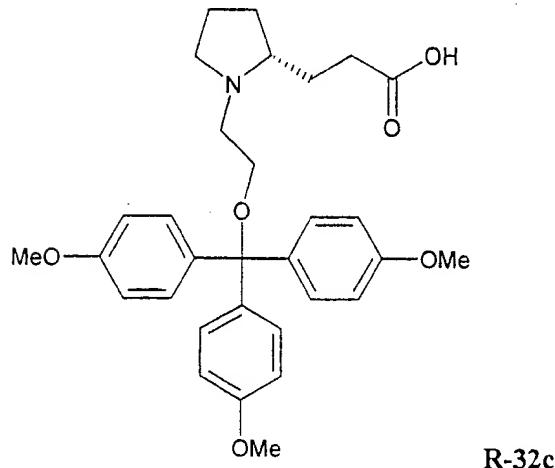
(p) 3- $\{(\text{S})\text{-}1\text{-[2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}\}$ pyrrolidin-2-ylpropionsäure (S-32c)



S-32c

Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 93 mg (0.174 mmol) S-29c (siehe Beispiel 1(p)), 29  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. Umkristallisation aus Ether / *n*-Pentan (1/1) lieferte 73 mg (80.6%); farblose Kristalle, Schmp.: 65-73 °C (Zersetzung).  $[\alpha]_D^{20} = -4.4$  (c = 0.51, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 20 °C):  $\delta$  = 1.73-2.07 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.36-2.46 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>COO), 2.50-2.60 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>COO), 2.72-3.81 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, NCH<sub>2</sub>), 3.03-3.12 (m, 1 H, NCHC), 3.18-3.28 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.40-3.50 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.49-3.61 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.70 (s, 9 H, OCH<sub>3</sub>), 6.78-6.86 (m, 6 H, aromat. H), 7.23-7.35 (m, 6 H, aromat. H).

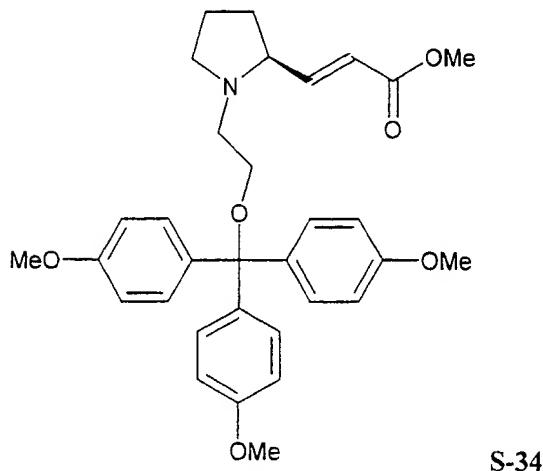
**(q) 3-[(*R*)-1-{2-[Tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl]propionsäure (R-32c)**



Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 143 mg (0.268 mmol) R-29c (siehe Beispiel 1(q)), 45  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. Umkristallisation aus Ether / *n*-Pentan (1/1) lieferte 115 mg (82.6%) farblose Kristalle, Schmp.: 64-72 °C (Zersetzung). Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit mit denen des (*S*)-Enantiomers S-32c überein.  $[\alpha]_D^{20} = +4.1$  (c = 0.50, CHCl<sub>3</sub>).

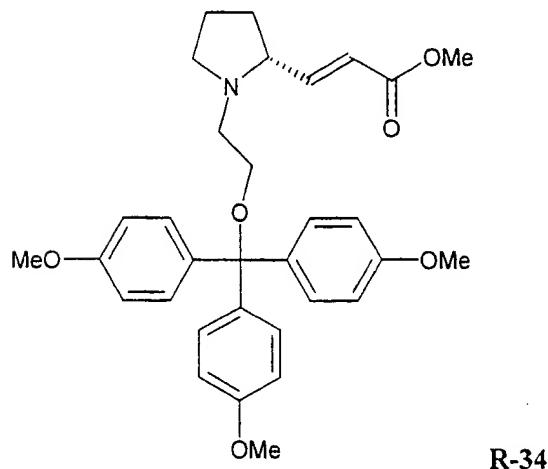
## Beispiel 3

(a) (E)-3-[(2S)-1-{2-[Tris-(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl]acrylsäure-methylester (S-34)



Einer Lösung von 295 mg (0.584 mmol) S-27c (siehe Beispiel 1(d)) in 4 ml Toluol wurde bei -60 °C über einen Zeitraum von 10 min 1.4 ml (2.4 Äquiv.) DIBAH-Lsg. (1 M in *n*-Hexan) zugetropft und das Reaktionsgemisch 2 h bei -60 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch tropfenweise Zugabe von 0.5 ml Methanol abgebrochen, auf RT erwärmt und in Wasser und Et<sub>2</sub>O aufgenommen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeengt. Der ölige Rückstand (275 mg) wurde in 2.5 ml Acetonitril gelöst und mit 30 mg (0.7 mmol, 1.2 Äquiv.) LiCl sowie mit 123 µl (0.7 mmol, 1.2 Äquiv.) DIPEA versetzt. Anschließend wurden 113 µl (0.7 mmol, 1.2 Äquiv.) Trimethylphosphonoacetat zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei RT gerührt, daraufhin i. Vak. eingeengt, in Et<sub>2</sub>O und Wasser aufgenommen und die wässrige Phase dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeengt. Zweimalige SC (*n*-Hexan / Ether = 1/1) lieferte 180 mg (58.0%) eines farblosen Öls.  $[\alpha]_D^{20} = -32.9$  (c = 0.99, CHCl<sub>3</sub>). - <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 20 °C): δ = 1.53-1.66 (m, 1 H, NCHCCH<sub>2</sub>), 1.69-1.87 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.90-2.02 (m, 1 H, NCHCCH<sub>2</sub>), 2.25 (q, *J* = 8.6 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 2.41 (dt, *J* = 12.9/5.8 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.86-3.02 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, NCHC), 3.07-3.24 (m, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, NCH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 9 H, OCH<sub>3</sub>), 5.98 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, =CHCOO), 6.78-6.87 (m, 7 H, CH=, aromat. H), 7.31-7.37 (m, 6 H, aromat. H).

(b) (E)-3-[(2R)-1-{2-[Tris-(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl]acrylsäure-methylester (R-34)



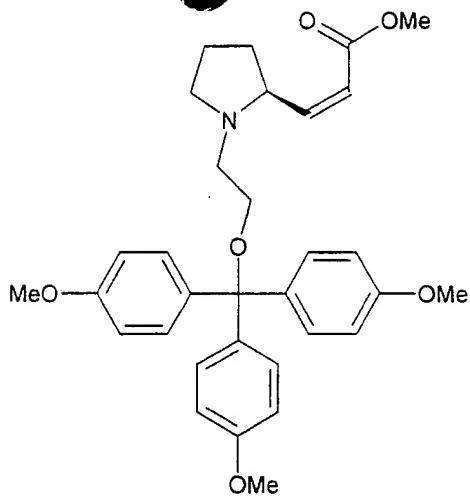
Die Darstellung der Verbindung erfolgte analog der Arbeitsanleitung für S-34.

Ansatzgröße: 308 mg (0.594 mmol) R-27c (siehe Beispiel 1(e)); 1.43 ml DIBAH-Lsg. (1 M in *n*-Hexan); 30 mg (0.7 mmol, 1.2 Äquiv.) LiCl; 125 µl (0.71 mmol, 1.2 Äquiv.) DIPEA; 115 µl (0.71 mmol, 1.2 Äquiv.) Trimethylphosphonoacetat. Ausbeute: 181 mg (59.5%); farbloses Öl.

Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit denen des (S)-Enantiomers S-34 überein.  $[\alpha]_D^{20} = +33.6$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### Beispiel 4

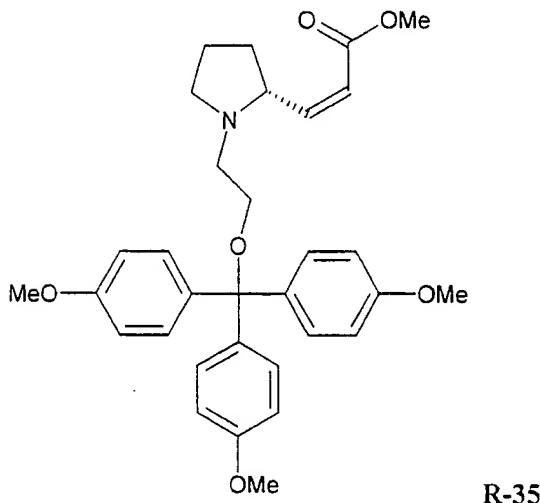
(a) (Z)-3-[(2S)-1-{2-[Tris-(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl]acrylsäure-methylester (S-35)



Einer Lösung von 437 mg (0.865 mmol) **S-27c** (siehe Beispiel 1(d)) in 6 ml Toluol wurde bei -60 °C über einen Zeitraum von 10 min 2.1 ml (2.4 Äquiv.) DIBAH-Lsg. (1 M in *n*-Hexan) zugetropft und das Reaktionsgemisch 2 h bei -60 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch tropfenweise Zugabe von 0.5 ml Methanol abgebrochen, auf RT erwärmt und in Wasser und Et<sub>2</sub>O aufgenommen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeengt. Der ölige Rückstand (410 mg) wurde in 5 ml THF gelöst und einer bei -78 °C bereiteten Lösung von 1.143 g (5 Äquiv.) Kronenether (18-Krone-6), 183 µl (1 Äquiv.) Bis(3,3,3-trifluorethoxy)phosphonsäuremethylester und 1.15 ml (1 Äquiv.) KN(TMS)<sub>2</sub> (15%ige Lsg. in Toluol) in 5 ml THF bei -78 °C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei RT gerührt, die Reaktion durch Zugabe 1 ml gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. abgebrochen, in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Wasser aufgenommen und die wässrige Phase dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeengt. Mehrmalige SC (*n*-Hexan / Ether = 1/1) lieferte 197 mg (43.0%) **S-35** als farbloses Öl. Daneben konnten 66 mg (14.3%) **S-34** als farbloses Öl isoliert werden.

$[\alpha]_D^{20} = +9.6$  (c = 0.54, CHCl<sub>3</sub>). - <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 20 °C):  $\delta = 1.42$ -1.55 (m, 1 H, NCHCCH<sub>2</sub>), 1.73-1.88 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.05-2.16 (m, 1 H, NCHCCH<sub>2</sub>), 2.25 (q, *J* = 8.9 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 2.49 (dt, *J* = 12.6/6.3 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.87 (dt, *J* = 12.6/6.3 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.10-3.24 (m, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, NCH<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 9 H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (q, *J* = 8.0 Hz, 1 H, NCHC), 5.80 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, =CHCOO), 6.18 (dd, *J* = 11.6/8.0 Hz, 1 H, CH=), 6.76-6.85 (m, 6 H, aromat. H), 7.29-7.38 (m, 6 H, aromat. H).

(b) *(Z)*-3-[(2*R*)-1-{2-[Tris-(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl]acrylsäure-methylester (R-35)



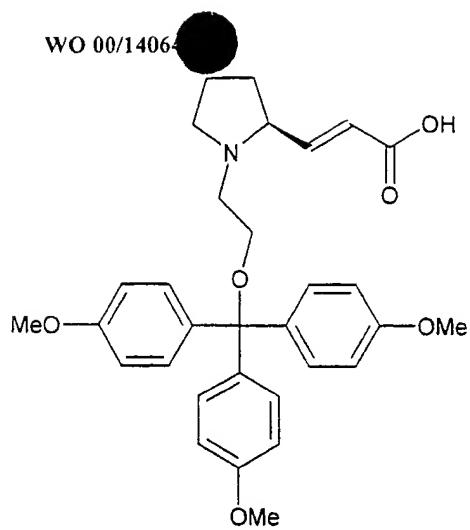
Die Darstellung der Verbindung erfolgte analog der Arbeitsanleitung für S-35.

Ansatzgröße: 259 mg (0.513 mmol) R-27c (siehe Beispiel 1(e)); 1.23 ml DIBAH-Lsg. (1 M in *n*-Hexan); 678 mg (5 Äquiv.) Kronenether (18-Krone-6), 108 µl (1 Äquiv.) Bis(3,3,3-trifluorethoxy)phosphonsäuremethylester und 682 µl (1 Äquiv.) KN(TMS)<sub>2</sub> (15%ige Lsg. in Toluol).

Ausbeute: 116 mg (42.2%) R-35 als farbloses Öl, sowie 39 mg (14.3%) R-34. Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit denen der (*S*)-Enantiomere überein.  $[\alpha]_D^{20} = -9.1$  (*c* = 0.50, CHCl<sub>3</sub>).

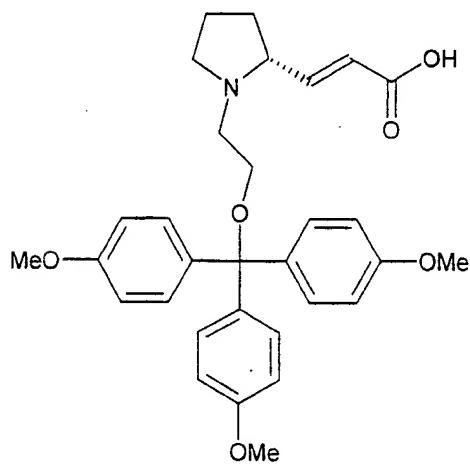
### Beispiel 5

(a) *(E)*-3-[(2*S*)-1-{2-[Tris-(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl]-acrylsäure (S-36)



Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 157 mg (0.296 mmol) S-34 (siehe Beispiel 3(a)), 49  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. Umkristallisation aus Ether / *n*-Pentan (1/1) lieferte 120 mg (78.5%) farblose Kristalle, Schmp.: 78-86 °C (Zersetzung).  $[\alpha]_D^{20} = -15.6$  ( $c = 0.82$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.67\text{-}1.80$  (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.85-1.98 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.49-2.59 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 3.04-3.18 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 3.23-3.37 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.60-3.68 (m, 1 H,  $\text{NCHC}$ ), 3.70 (s, 9 H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.85 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1 H,  $=\text{CHCOO}$ ), 6.67 (dd,  $J = 15.2/8.9$  Hz, 1 H,  $\text{CH}=\text{CHCOO}$ ), 6.71-6.76 (m, 6 H, aromat. H), 7.21-7.25 (m, 6 H, aromat. H).

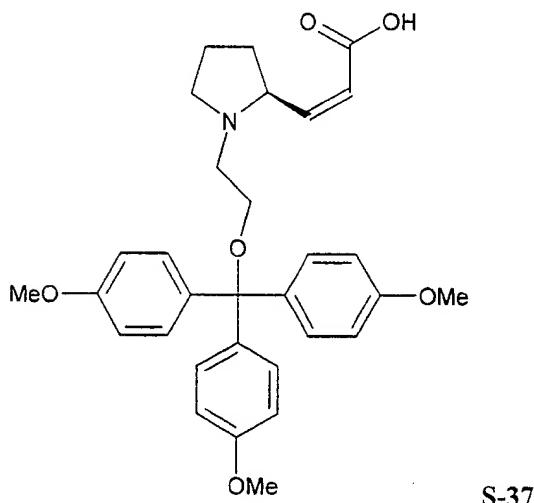
(b) (E)-3-[(2R)-1-{2-[Tris-(4-methoxyphenyl)methoxy}ethyl]pyrrolidin-2-yl]acrylsäure (R-36)



Verseifung Methylester, Allgemeine Arbeitsvorschrift: 202 mg (0.38 mmol) R-34 (siehe Beispiel 3(a)), 63  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 5 h. Umkristallisation aus Ether / *n*-Pentan (1/1) lieferte 156 mg (79.3%); farblose Kristalle, Schmp.: 78-86 °C (Zersetzung). Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit denen des (S)-Enantiomers S-36 überein.  $[\alpha]_D^{20} = + 16.2$  ( $c = 3.31$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

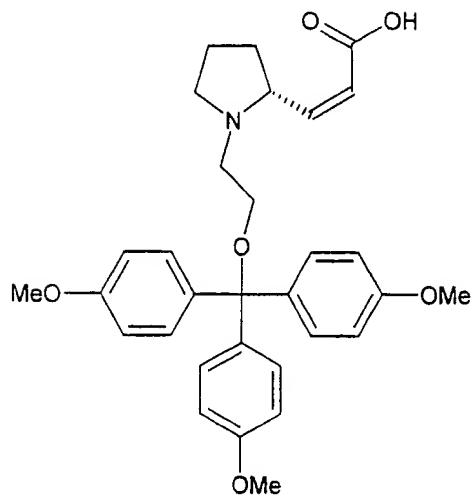
### Beispiel 6

(a) (Z)-3-[(2S)-1-{2-[Tris-(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl]-acrylsäure (S-37)



Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 85 mg (0.16 mmol) S-35 (siehe Beispiel 4(a)), 27  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 23 h. Umkristallisation aus Ether / *n*-Pentan (1/1) lieferte 61 mg (73.7%); farblose Kristalle, Schmp.: 100-105 °C (Zersetzung).  $-[\alpha]_D^{20} = - 12.7$  ( $c = 1.30$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.82$ -1.95 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.98-2.10 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.18-2.27 (m, 1 H,  $\text{NCHCCH}_2$ ), 2.59-2.71 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.06 (dt,  $J = 13.2/5.5$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.39-3.50 (m, 4 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{NCH}_2$ ,  $\text{NCHC}$ ), 3.79 (s, 9 H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.99-6.09 (m, 2 H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.78-6.85 (m, 6 H, aromat. H), 7.24-7.32 (m, 6 H, aromat. H).

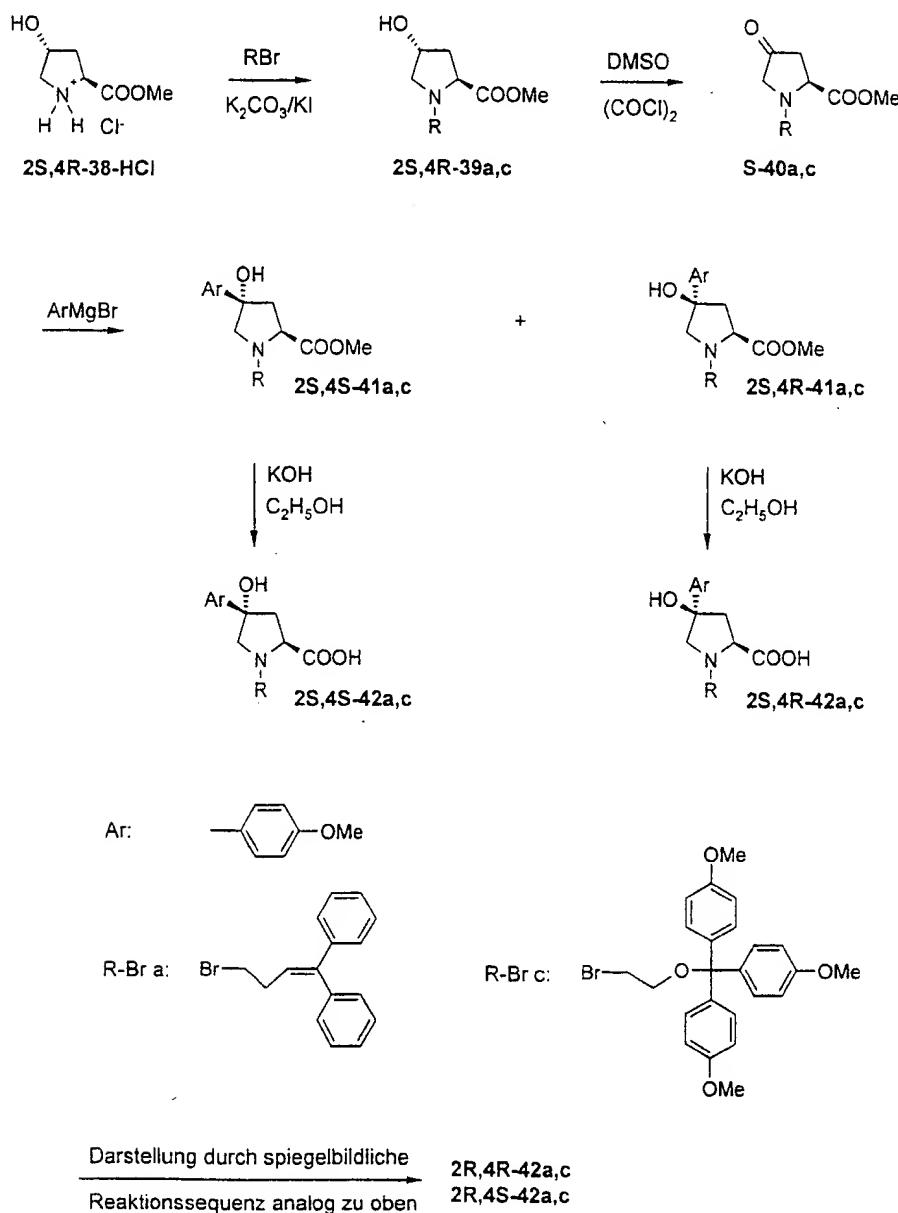
(b) *(Z)*-3-[(2*R*)-1-{2-[Tris-(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}pyrrolidin-2-yl]-acrylsäure (R-37)



Verseifung Methylester, allgemeine Arbeitsvorschrift: 91 mg (0.17 mmol) R-35 (siehe Beispiel 4(b)), 29  $\mu$ l 12 M NaOH, Reaktionszeit 23 h. Umkristallisation aus Ether / *n*-Pentan (1/1) lieferte 65 mg (73.4%); farblose Kristalle, Schmp.: 100-105 °C (Zersetzung). Die analytischen Daten der Verbindung stimmen mit denen des (S)-Enantiomers S-37 überein –  $[\alpha]_D^{20} = +13.4$  ( $c = 1.57$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

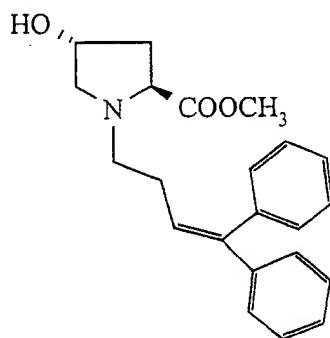
Weitere erfindungsgemäße Beispiele wurden wie im Reaktionsschema 9 angegeben dargestellt. Die Reaktionen sind in den nachfolgenden Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Reaktionsschema 9



**(2S,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-2-carbonsäuremethylesterhydrochlorid****(2S,4R-38-HCl)**

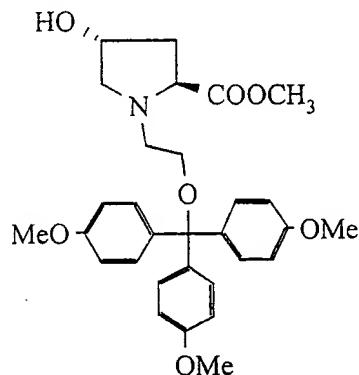
Darstellung ausgehend von 4.50 g (34.3 mmol) (2S,4R) 4-Hydroxypyrrolidin-2-carbonsäure nach S.C. Mayer, J. Ramanjulu, M.D. Vera, A.J. Pfizenmayer, M.M. Joullie, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5192-5205. Ausbeute 5.50 g (96%). Schmp.: 168-171°C (Lit. 168-170°C),  $[\alpha]_D^{20} = -21.3^\circ$  (c = 1.0, CH<sub>3</sub>OH), (Lit. -19.5°, c = 1, CH<sub>3</sub>OH)

**(2S,4R)-N-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)-4-hydroxypyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (2S,4R-39a)****2S,4R-39a**

50 mg (0.30 mmol) Kaliumiodid und 454 mg (1.50 mmol) 4,4-Diphenylbut-3-en-1-ylbromid wurden zu einer Mischung aus 274 mg (1.0 mmol) **2S,4R-38-HCl** und 691 mg (5.0 mmol) Kaliumcarbonat in 8 ml Acetonitril gegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 144 h gerührt. Anorganische Salze wurden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde eingeeengt, wobei ein gelbes Öl zurückblieb. Säulenchromatographische Reinigung (Heptan / Aceton = 4/1) ergab 277 mg (52 %) eines farblosen Öls.

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.03 (ddd,  $J$  = 13.4/7.8/3.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CHCOO), 2.15-2.22 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>CHCOO), 2.30 (pseudo-q,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H, =CHCH<sub>2</sub>), 2.41 (dd,  $J$  = 10.1/3.6 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>CHO), 2.62 (dt,  $J$  = 12.2/7.5 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.82 (dt,  $J$  = 12.2/7.7 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.33 (dd,  $J$  = 10.1/5.5 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>CHO), 3.53 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H, NCHCOO), 3.67 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>), 4.40-4.45 (m, 1 H, CHOH), 6.07 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H, =CHCH<sub>2</sub>), 7.15-7.38 (m, 10 H, aromat. H).

**(2S,4R)-4-Hydroxy-N-{2-[tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (2S,4R-39c)**

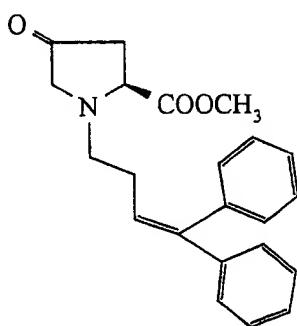


**2S,4R-39c**

Eine Mischung aus 273 mg (1.49 mmol) (2S,4R-38-HCl), 682 mg (1.49 mmol) 2-[(Trismethoxyphenyl)methoxy]ethylbromid, 680 mg (6.85 mmol) Kaliumcarbonat und 50 mg (0.3 mmol) Kaliumiodid wurde 9 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abfiltrieren und Einengen wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Aluminiumoxid, pH 7.5, mesh 70-230, Heptan / Aceton = 2/1), wobei 414 mg (53%) als farbloses Öl erhalten wurden.

$[\alpha]_D^{22} = -24.5^\circ$  (c = 0.55, Ethanol). -  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.00\text{-}2.07$  (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHCOO}$ ), 2.12-2.19 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHCOO}$ ), 2.57 (dd,  $J = 10.2/3.4$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CHO}$ ), 2.79-2.86 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.91-2.98 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.20 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.38 (dd,  $J = 10.2/5.4$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CHO}$ ), 3.64-3.66 (m, 1 H,  $\text{NCHCOO}$ ), 3.65 (s, 3 H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.78 (s, 9 H, Ar- $\text{OCH}_3$ ), 4.35-4.45 (m, 1 H,  $\text{CHOH}$ ), 6.83-6.79 (m, 6 H, 3'-H  $\text{Ar}_3\text{CO}$ ), 7.29-7.33 (m, 6 H, 2'-H  $\text{Ar}_3\text{CO}$ ).

**(2*S*)-N-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)-4-oxopyrrolidin-2-carbonsäuremethyl ester (S-40a)**

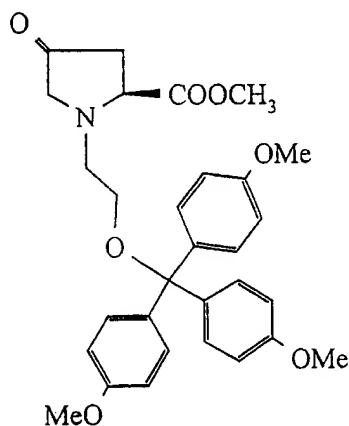


**S-40a**

Eine Lösung von 227 mg (2.91 mmol) DMSO in 4.5 ml Dichlormethan wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  innerhalb von 5 min mit 193 mg (1.455 mmol) Oxalylchlorid versetzt. Nach 15 min wurden bei  $-78^\circ\text{C}$  357 mg (0.97 mmol) **2S,4R-39a** in 1.5 ml Dichlormethan zugegeben. Danach wurde das Reaktionsgemisch 30 min bei  $-70\text{--}-60^\circ\text{C}$  gerührt. Nach Zugabe von Triethylamin (0.334 ml, 2.4 mmol) wurde die Temperatur noch 15 min bei  $-70\text{--}-60^\circ\text{C}$  gehalten und das Gemisch dann langsam auf Raumtemperatur erwärmt und noch 15 min weitergerührt. Die Reaktionsmischung wurde in ein Zweiphasensystem bestehend aus 10 ml Dichlormethan, 15 ml Wasser und 3.7 ml 0.85 M wäßriger

Kaliumhydroxidlösung gegossen. Die organische Phase wurde mit Wässer gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei ein Öl zurückblieb, welches nach säulenchromatographischer Reinigung (Heptan / Aceton = 4/1) 312 mg (87%) eines farblosen Öls lieferte.  $[\alpha]_D^{25} = -32.4^\circ$  ( $c = 1.255$ , Ethanol). -  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.26$  (pseudo-q,  $J = 7.3$  Hz, 2 H,  $=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.43 (dd,  $J = 17.9/5.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHCOO}$ ), 2.54-2.62 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CHCOO}$  und  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.77 (dt,  $J = 12/7$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.91 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.29 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.65 (s, 3 H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.70 (dd,  $J = 7.8/5.5$  Hz, 1 H,  $\text{NCHCOO}$ ), 6.02 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H,  $=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 7.07-7.36 (m, 10 H, aromat. H).

**(2S)-4-Oxo-N-{2-[tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (S-40c)**



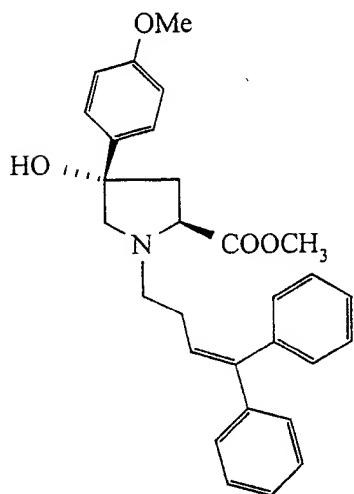
**S-40c**

Wie bei **S-40a** beschrieben wurden zunächst 0.065 ml (0.921 mmol) DMSO mit 0.42 ml (0.461 mmol) Oxalylchlorid in Dichlormethan umgesetzt und das Reaktionsgemisch dann bei  $-70^\circ\text{C}$  zuerst mit 160 mg (0.307 mmol) **2S,4R-39c** und nach 10 min mit Triethylamin (0.143 ml, 0.993 mmol) versetzt. Dann wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und noch 15 min weitergerührt.

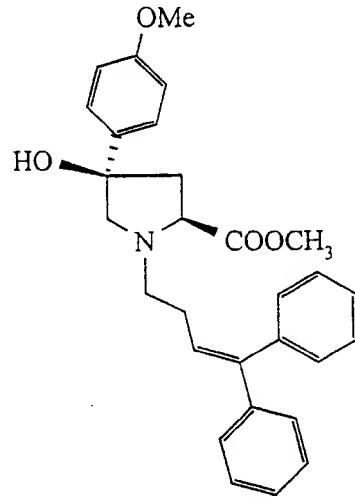
Anschließend wurde mit 0.85 M wässriger Kaliumhydroxidlösung versetzt, bis die wässrige Phase im Bereich von pH 7-8 lag. Nach Extraktion mit Dichlormethan wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Aluminiumoxid pH 7.5, Heptan / Ethylacetat = 3/1) wurden 132 mg (83%) eines zähen farblosen Öls isoliert.

$[\alpha]_D^{29} = -6.4^\circ$  (c = 1.83, Ethylacetat). -  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.48$  (dd,  $J = 18.0/5.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHCOO}$ ), 2.65 (dd,  $J = 18.0/7.8$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHCOO}$ ), 2.83 (dt,  $J = 13.0/5.6$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.94 (dt,  $J = 5.6/13.0$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.13 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.24 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.44 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.72 (s, 3 H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.78 (s, 9 H,  $\text{ArOCH}_3$ ), 3.84 (dd,  $J = 5.5/7.8$  Hz, 1 H,  $\text{NCHCOO}$ ), 6.79-6.83 (m, 6 H, 3'-H  $\text{Ar}_3\text{CO}$ ), 7.29-7.32 (m, 6 H, 2'-H  $\text{Ar}_3\text{CO}$ ).

**(2S,4S) N-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)-4-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (2S,4S-41a) und  
(2S,4R) N-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)-4-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (2S,4R-41a)**



2S,4S-41a



2S,4R-41a

**Methode A:**

145 mg (0.415 mmol) S-40a in 10 ml Ether wurden bei -75°C mit 1 ml einer 0.74 M 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid-Lösung in Ether versetzt. Nach 4 h bei -75 °C wurde die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. HPLC-Analytik (Säule A siehe S.18, Heptan / Ethylacetat = 70/30) des Diastereomerengemisches ergab ein Verhältnis von 96/4. Durch säulenchromatographische Reinigung (Heptan / Ethylacetat = 3/1) wurden 104 mg (55 %) des Diastereomerengemisches und 13 mg Ausgangsmaterial S-40a erhalten.

**Methode B:**

215 mg (0.875 mmol) wasserfreies Cer(III)chlorid wurden im Vakuum 15 min bei 140°C getrocknet. Nach Abkühlen auf 0°C wurden 5 ml einer 0.76 M 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid-Lösung (0.77 ml, 0.584 mmol) in THF zugegeben. Nach einstündigem Rühren wurde die Suspension auf -60°C gebracht und einer Lösung von 120 mg (0.343 mmol) **S-40a** in 3 ml THF bei -60°C zugesetzt. Nach 15 h wurde die Reaktion bei -60°C durch Zugabe gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen. HPLC-Analytik (Säule A, Heptan / Ethylacetat = 70/30) des Diasteromerengemisches ergab ein Verhältnis von 40/60. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Heptan / Ethylacetat = 3/1) wurden 68 mg (43 %) des Diastereomerengemisches erhalten.

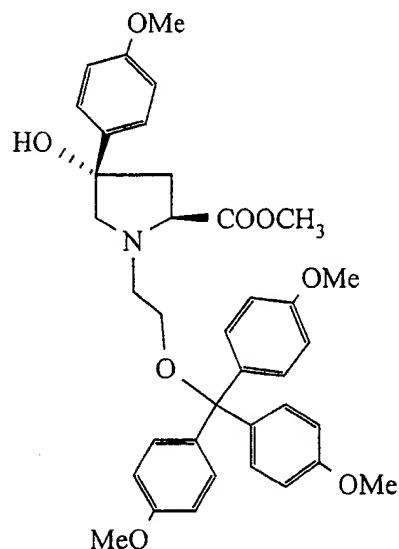
**Methode C:**

Bedingungen wie bei Methode B, nur daß die Reaktion bei 0°C durchgeführt wurde. Verhältnis der Diastereomere nach HPLC-Analytik (Säule A, Heptan / Ethylacetat = 70/30) 48/52.

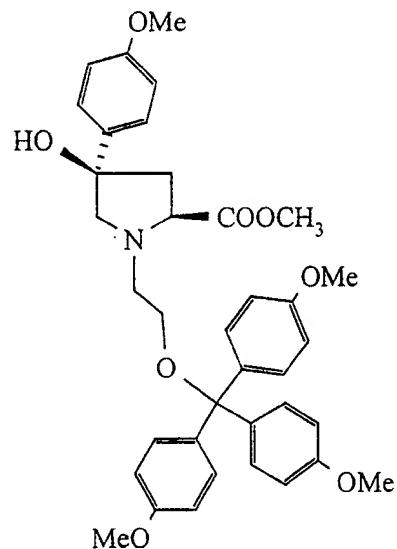
Das Hauptdiastereomer ließ sich durch Umkristallisieren des bei der Methode A erhaltenen Diastereomerengemisches aus Diisopropylether in reiner Form darstellen. Farblose Kristalle, Ausbeute 72 mg (38 %), Schmp.: 97-98°C.  $[\alpha]_D^{20} = -4.4^\circ\text{C}$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). -  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.26$  (pseudo-q,  $J = 7.5$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.33 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CHCOO}$ ), 2.70 (dt,  $J = 12.0/7.7$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.73 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 2.84 (dt,  $J = 12.0/7.7$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.34 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.62 (s, 3 H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>), 3.77 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1 H, NCHCOO), 6.04 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H, =CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 6.75-6.80 (m, 2 H, 3'-H ArCOH), 7.08- 7.36 (m, 12 H, 2'-H von ArCOH und =CPh<sub>2</sub>).

Das Nebendiastereomer ließ sich durch Umkristallisieren des bei der Methode B erhaltenen Diastereomerengemisches aus Diisopropylether in reiner Form gewinnen. Farblose Kristalle, Schmp.: 94-96°C.  $[\alpha]_D^{20} = -49.4^\circ$  ( $c = 0.815$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). -  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.15$  (ddd,  $J = 13.9/3.2/2.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHCOO}$ ), 2.25 (pseudo-q,  $J = 7.7/7.3$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.49 (dd,  $J = 13.9/10.7$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHCOO}$ ), 2.63-2.70 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.66 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 2.80 (dt,  $J = 7.7/12.1$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.09 (dd,  $J = 9.2/1.9$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.44 (dd,  $J = 10.7/3.2$  Hz, 1 H,  $\text{NCHCOO}$ ), 3.66 (s, 3 H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 1 H, OH), 6.05 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H, =CHCH<sub>2</sub>), 6.78-6.81 (m, 2 H, 3'-H ArCOH), 7.09-7.33 (m, 12 H, 2'-H von ArCOH, und =CPH<sub>2</sub>).

**(2S,4S)-4-Hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-N-{2-[tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (2S,4S-41c) und (2S,4R)-4-Hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-N-{2-[tris(4-methoxyphenyl)methoxy]ethyl}-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (2S,4R-41c) und**



2S,4S-41c



2S,4R-41c

**Methode A:**

251 mg (0.483 mmol) **S-40c** in 20 ml Ether wurden bei -60 °C mit 0.68 ml einer 0.833 M 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid-Lösung in Ether versetzt. Nach 20 h bei -60°C wurde die Reaktion mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. HPLC-Analytik (Säule A, Heptan / Ethylacetat = 60 / 40) des Diasteromerengemisches ergab ein Verhältnis von 90/10. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Aluminiumoxid, pH 7.5, Heptan / Aceton = 3/2) wurden 104 mg (34 %) des Diastereomerengemisches und 98 mg Ausgangsmaterial **S-40c** erhalten.

**Methode B:**

130 mg (0.527 mmol) wasserfreies Cer(III)chlorid wurde im Vakuum bei 130-140 °C getrocknet, bei 0°C mit 5 ml THF und 0.80 ml einer 0.67 M 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid-Lösung (0.528 mol) in THF versetzt. Nach einstündigem Rühren wurde die Suspension auf -60°C abgekühlt und einer Mischung aus 196 mg (0.377 mmol) **S-40c** in 6 ml THF bei -60°C zugesetzt. Nach 19.5 h wurde die Reaktion bei -60°C durch Zugabe gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen. Die organische Phase wurde isoliert und die Wasserphase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei ein gelbes Öl zurückblieb. HPLC-Analytik (Säule A, Heptan / Ethylacetat = 60/40) des Diasteromerengemisches ergab ein Verhältnis von 1/1. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Heptan / Ethylacetat = 3/2) wurden 142 mg (60 %) des Diastereomerengemisches erhalten. Das Diastereomerengemisch wurde durch präparative HPLC (Heptan / Ethylacetat = 55/45) getrennt.

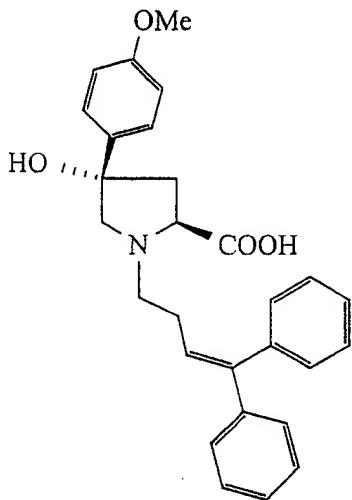
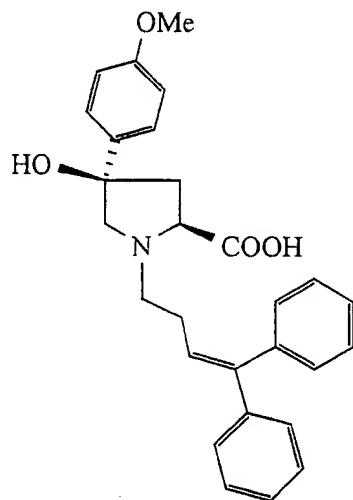
Hauptdiastereomer: Ausbeute: 57 mg (24%), zähes farbloses Öl.  $[\alpha]_D^{20} = -7.1^\circ$  (c = 1.10, Aceton). -  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.35\text{--}2.42$  (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CHCOO}$ ),

2.54 (s, 1 H, OH), 2.96 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 2.92-3.00 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.07 (dt,  $J = 12.9/5.9$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.18-3.25 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.49 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.69 (s, 3 H,  $\text{ArOCH}_3$ ), 3.78 (s, 9 H,  $\text{ArOCH}_3$ ), 3.79 (s, 3 H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.94 (t,  $J = 6$  Hz, 1 H,  $\text{NCHCOO}$ ), 6.79-6.83 (m, 6 H, 3'-H  $\text{Ar}_3\text{CO}$ ), 6.85-6.88 (m, 2 H, 3'-H  $\text{ArCOH}$ ), 7.31-7.34 (m, 6 H, 2'-H  $\text{Ar}_3\text{CO}$ ), 7.38-7.42 (m, 2 H, 2'-H  $\text{ArCOH}$ ).

Nebendiastereomer: Ausbeute: 62 mg (26 %), zähes farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -18.6^\circ$  (c = 0.80, Aceton). -  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.23$  (ddd,  $J = 13.9/3/2$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHCOO}$ ), 2.56 (dd,  $J = 13.9/10.8$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHCOO}$ ), 2.89 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 2.87-2.96 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.98-3.05 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.21 (dd,  $J = 9/2$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.20-3.25 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.63 (dd,  $J = 10.8/3.2$  Hz, 1 H,  $\text{NCHCOO}$ ), 3.71 (s, 3 H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.79 (s, 9 H,  $\text{ArOCH}_3$ ), 3.81 (s, 3 H,  $\text{ArOCH}_3$ ), 6.81-6.84 (m, 6 H, 3'-H  $\text{Ar}_3\text{CO}$ ), 6.86-6.90 (m, 2 H, 3'-H  $\text{ArCOH}$ ), 7.31-7.35 (m, 6 H, 2'-H  $\text{Ar}_3\text{CO}$ ), 7.37-7.40 (m, 2 H, 2'-H  $\text{ArCOH}$ ).

(2*S*,4*S*)-N-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)-4-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (2*S*,4*S*-42a) und  
 (2*S*,4*R*)-N-(4,4-Diphenylbut-3-en-1-yl)-4-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (2*S*,4*R*-42a)

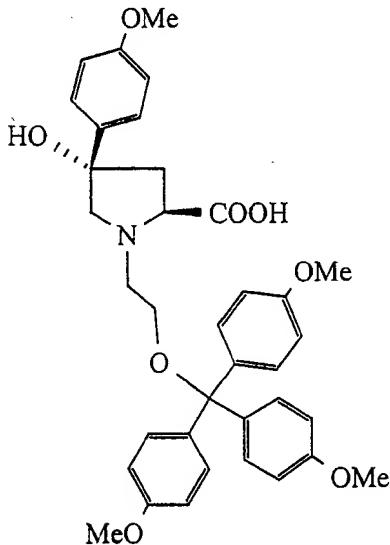
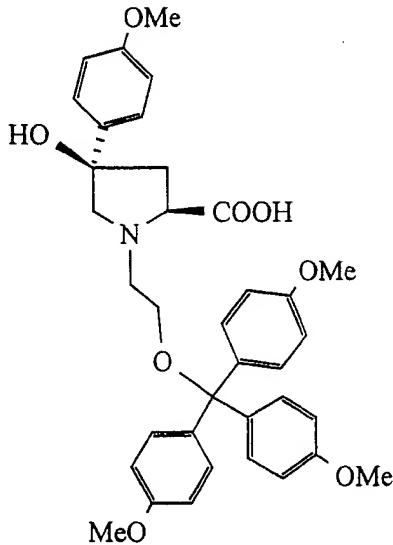
2*S*,4*S*-42a2*S*,4*R*-42a

50 mg (0.109 mmol) des Hauptdiastereomers von 2*S*,4*S*-41a/2*S*,4*R*-41a (Methode A) in 1.7 ml Ethanol wurden nach Zusatz von 0.386 ml einer 0.85 M wäßrigen Kaliumhydroxid-Lösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 0.3 ml 1 M Salzsäure der pH auf 6-7 eingestellt und das Gemisch mit 1.0 ml 0.2 M Phosphatpuffer (pH 6.6) versetzt. Danach wurde im Vakuum vorsichtig ( $T < 30^\circ\text{C}$ ) eingeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und filtriert. Der beim Filtrieren erhaltene Feststoff wurde an der Luft getrocknet und anschließend säulenchromatographisch (Diisopropylether  $\rightarrow$  Ethanol-Gradient) gereinigt. Dabei wurden 36 mg (74%) als farblose Kristalle erhalten, Schmp.: 173-175°C.  $[\alpha]_D^{20} = -28.0^\circ$  ( $c = 0.64$ , Methanol). –  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 2.42$  (dd,  $J = 13.3/12.1$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHCOO}$ ), 2.57 (pseudo-q,

$J = 7.6$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.65 (ddd,  $J = 13.3/6.7/2.1$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHCOO}$ ), 3.26-3.33 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.33-3.40 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.54 (dt,  $J = 12.3/8.0$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.68 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.78 (s, 3 H,  $\text{ArOCH}_3$ ), 4.25 (dd,  $J = 12.1/6.7$  Hz, 1 H,  $\text{NCHCOO}$ ), 6.12 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1 H,  $=\text{CHCH}_2$ ), 6.90-6.93 (m, 2 H, 3'-H  $\text{ArCOH}$ ), 7.17-7.44 (m, 12 H, 2'-H  $\text{ArCOH}$  und  $=\text{CPh}_2$ ).

20 mg (0.0437 mmol) des Nebendiastereomers von **2S,4S-41a/2S,4R-41a (Methode A)** in 0.6 ml Ethanol wurden nach Zusatz von 0.154 ml einer 0.85 M wäßrigen Kaliumhydroxid-Lösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 1 M Salzsäure der pH auf 6-7 eingestellt und das Gemisch mit 0.6 ml 0.2 M Phosphatpuffer (pH 5.5) versetzt. Danach wurde vorsichtig ( $T < 30^\circ\text{C}$ ) im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Diisopropylether  $\rightarrow$  Ethanol-Gradient) gereinigt und ergab 17 mg (88 %) als gelbliche Kristalle, Schmp.: 168-173°C.  $[\alpha]_D^{20} = -35.7^\circ$  ( $c = 0.585$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). -  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 2.53$  (d,  $J = 13.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHCOO}$ ), 2.57-2.65 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.85 (dd,  $J = 13.5/11.4$ , 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHCOO}$ ), 3.25 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.25-3.35, 3.42-3.46 (m, 3 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$  und  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.78 (s, 3 H,  $\text{ArOCH}_3$ ), 4.00-4.02 (m, 1 H,  $\text{NCHCOO}$ ), 6.11 (dd, 1 H,  $J = 6.6/8.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH} =$ ), 6.89-6.92 (m, 2 H, 3'-H  $\text{ArCOH}$ ), 7.23-7.42 (m, 12 H, 2'-H  $\text{ArCOH}$  und  $=\text{CPh}_2$ )

**(2*S*,4*S*)-4-Hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-N-{2-[tris(4-methoxyphenyl) methoxy]ethyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure (2*S*,4*S*-42c) und  
(2*S*,4*R*)-4-Hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-N-{2-[tris(4-methoxyphenyl) methoxy]ethyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure (2*S*,4*R*-42c)**

2*S*,4*S*-42c2*S*,4*R*-42c

30 mg (0.0988 mmol) des Hauptdiastereomers von 2*S*,4*S*-41c/2*S*,4*R*-41c (**Methode A**) in 1.0 ml Ethanol wurden nach Zusatz von 0.39 ml einer 0.85 M wäßrigen Kaliumhydroxid-Lösung 105 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 0.35 ml 1 M Salzsäure der pH auf 7-8 eingestellt und das Gemisch mit 1.0 ml 0.2 M Phosphatpuffer (pH 6.6) versetzt. Danach wurde vorsichtig ( $T < 25^\circ\text{C}$ ) im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 26 mg (89%); farblose Kristalle, Schmp.: 138-139°C.

$[\alpha]_D^{20} = -3.9^\circ$  ( $c = 0.85$ , Methanol). -  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 2.32$  (dd,  $J = 13.3/11.6$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHCOO}$ ), 2.57 (ddd,  $J = 13.3/7.1/2.1$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHCOO}$ ), 3.14 (dd,  $J = 12.5/2.1$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.32-3.41 (m, 2 H,

$\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.37 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.44-3.54 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.63 (s, 9 H,  $\text{ArOCH}_3$ ), 3.70 (s, 3 H,  $\text{ArOCH}_3$ ), 4.29 (dd,  $J = 11.6/7.1$  Hz, 1 H,  $\text{NCHCOO}$ ), 6.73-6.76 (m, 6 H, 3'-H  $\text{Ar}_3\text{CO}$ ), 6.78-6.81 (m, 2 H, 3'-H  $\text{ArCOH}$ ), 7.23-7.26 (m, 8 H, 2'-H  $\text{ArCOH}$  und  $\text{Ar}_3\text{CO}$ ).

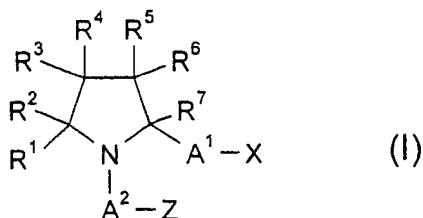
62 mg (0.0988 mmol) des Nebendiastereomers von **2S,4S-41c/2S,4R-41c (Methode A)** in 2.0 ml Ethanol wurden nach Zusatz von 0.465 ml einer 0.85 M wäßrigen Kaliumhydroxid-Lösung 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 0.35 ml 1 M Salzsäure der pH auf 7-8 eingestellt und das Gemisch mit 2.0 ml 0.2 M Phosphatpuffer (pH 6.6) versetzt. Danach wurde vorsichtig ( $T < 25^\circ\text{C}$ ) im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Dabei wurden 54 mg (89 %) als farblose Kristalle erhalten, Schmp.: 105-108°C.

$[\alpha]_D^{20} = +1.5^\circ$  ( $c = 1.15$ , Methanol). -  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 2.46\text{-}2.50$  (d, verbreitert,  $J = 13.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHCOO}$ ), 2.75 (dd,  $J = 13.5/11.5$ , 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHCOO}$ ), 3.05-3.14 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.25-3.32 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.49-3.62 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.67 (s, 9 H,  $\text{ArOCH}_3$ ), 3.70 (s, 3 H,  $\text{ArOCH}_3$ ), 4.06 (dd,  $J = 11.5/2$  Hz, 1 H,  $\text{NCHCOO}$ ), 6.77-6.84 (m, 8 H, 3'-H  $\text{ArCOH}$  und  $\text{Ar}_3\text{CO}$ ), 7.22-7.25 (m, 2 H, 2'-H  $\text{ArCOH}$ ), 7.28-7.32 (m, 6 H, 2'-H  $\text{Ar}_3\text{CO}$ ).

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

worin



$R^1$  bis  $R^7$  unabhängig ausgewählt sind aus H, gegebenenfalls substituiertem  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl und  $C_{2-6}$ -Alkinyl, gegebenenfalls substituiertem Aryl oder Heteroaryl; OH, Halogen, CN,  $OR^{12}$ ,  $SR^{12}$ ,  $COR^{12}$ ,  $COOR^{12}$ ,  $SOR^{12}$ ,  $SO_2R^{12}$ ,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $CONR^{13}R^{14}$ ,  $SO_2NR^{13}R^{14}$ , wobei  $R^{13}$  und  $R^{14}$  unabhängig aus H und  $C_{1-3}$ -Alkyl ausgewählt sind und  $R^{12}$  für  $C_{1-6}$ -Alkyl steht; jeweils zwei von  $R^1$  bis  $R^7$  unter Bildung eines 3- bis 6-gliedrigen Ringsystems, das auch ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann, kombiniert sein können;  $R^1$  und  $R^2$  und/oder  $R^3$  und  $R^4$  und/oder  $R^5$  und  $R^6$  durch eine gegebenenfalls substituierte Alkylidengruppe oder =O ersetzt sein können; und jeweils zwei von  $R^1$  bis  $R^7$ , die sich an benachbarten C-Atomen befinden, durch eine C-C-Bindung ersetzt sein können;

$A^1$  ( $-CR^8R^9-$ ) $_n$ , gegebenenfalls substituiertes  $C_{3-6}$ -Cycloalkyen oder eine Kombination dieser Gruppierungen darstellt, wobei  $R^8$  und  $R^9$  unabhängig aus H,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Halogen, OH,  $OR^{12}$  und  $NR^{13}R^{14}$  ausgewählt sind und für  $n \geq 2$   $R^8$  und  $R^9$  in jeder Gruppierung verschieden sein können und jeweils zwei Gruppen aus  $R^8$  und  $R^9$  an benachbarten C-Atomen durch eine C-C-Bindung ersetzt sein können und sich zwischen zwei benachbarten Gruppierungen eine Gruppierung -O- oder -CO- befinden kann; und wobei eines von  $R^8$  und  $R^9$  mit einem von  $R^1$  bis  $R^7$  unter Bildung einer 5- bis 7-gliedrigen Ringstruktur kombiniert sein kann; und  $n = 0, 1, 2, 3$  oder 4 ist;

X für COOM oder eine Gruppe, die unter physiologischen Bedingungen in COOM<sup>-</sup> umgewandelt werden kann, steht, wobei M H oder ein pharmazeutisch annehmbares Kation darstellt;

A<sup>2</sup> für (-CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-)<sub>m</sub> steht, wobei R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> unabhängig ausgewählt sind aus H, C<sub>1-2</sub>-Alkyl und Halogen; wobei für m ≥ 2 die Gruppen R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> in jeder Gruppierung verschieden sein können, sich zwischen zwei benachbarten Gruppierungen eine Gruppierung -O- oder -S- befinden kann und jeweils zwei Gruppen aus R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> an benachbarten C-Atomen durch eine C-C-Bindung ersetzt sein können; und wobei eines von R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> mit einem von R<sup>1</sup> bis R<sup>9</sup> unter Bildung einer 5- bis 7-gliedrigen Ringstruktur kombiniert sein kann; und m 1,2,3, oder 4 ist;

Z ausgewählt ist aus Y<sub>3</sub>CO, Y<sub>2</sub>C=CR<sup>15</sup> und Y<sub>2</sub>C=N-O, wobei R<sup>15</sup> für H, C<sub>1-3</sub>-Alkyl oder Halogen steht und die Gruppen Y unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiertes C<sub>6-12</sub>-Aryl oder gegebenenfalls substituiertes C<sub>2-5</sub>-Heteroaryl mit bis zu drei aus N, O und S ausgewählten Heteroatomen darstellen, und die Gruppen Y durch eine kovalente Bindung oder durch Gruppierungen, ausgewählt aus -O-, -S-, -NH-, -CO-, CH=CH-, -CH=N-, -CH<sub>2</sub>- und -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- zwischen Atomen, die unterschiedlichen Gruppen Y angehören, verbunden sein können;

sowie die einzelnen Stereoisomere dieser Verbindungen.

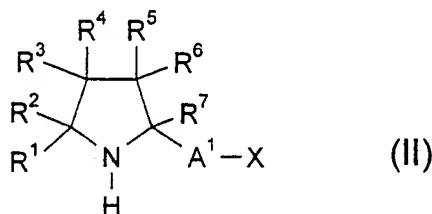
2. Verbindungen nach Anspruch 1, in denen R<sup>7</sup> Wasserstoff ist und R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> unabhängig ausgewählt sind aus gegebenenfalls substituiertem C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Halogen, OH, CN, gegebenenfalls substituiertem Phenyl und gegebenenfalls substituiertem Heteroaryl mit 5 bis 10 Ringgliedern und einem oder zwei aus O, N und S ausgewählten Heteroatomen, und insbesondere aus Wasserstoff, C<sub>1-3</sub>-Alkyl und Phenyl.

3. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 und 2, in denen R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup> alle Wasserstoff bedeuten.

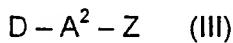
4. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, in denen A<sup>1</sup> für  $(-CR^8R^9-)^n$  steht, wobei R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> unabhängig aus H und C<sub>1-3</sub>-Alkyl ausgewählt sind und insbesondere Wasserstoff bedeuten und n den Wert 0, 1 oder 2, insbesondere 1 oder 2, hat.
5. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 4, in denen X für COOM steht, wobei M = H, Na, K, NH<sub>4</sub>, Ca<sub>0.5</sub> oder Mg<sub>0.5</sub> und bevorzugt H oder Na bedeutet.
6. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5, in denen R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> unabhängig aus H und C<sub>1-2</sub>-Alkyl ausgewählt sind und vorzugsweise beide H bedeuten und m 2 oder 3, insbesondere 2, ist.
7. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6, in denen Z für Y<sub>2</sub>CO steht und die Gruppen Y, die vorzugsweise identisch sind, gegebenenfalls mit einem oder zwei Substituenten substituiertes Phenyl darstellen, wobei die Substituenten aus C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Halogen, OH, NO<sub>2</sub>, CN und NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> ausgewählt sind und R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind.
8. Verbindungen nach Anspruch 7, in denen die Phenylreste mono- oder disubstituiert sind und die Substituenten bevorzugt aus C<sub>1-2</sub>-Alkoxy, insbesondere Methoxy, und C<sub>1-2</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, ausgewählt sind.
9. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6, in denen Z für Y<sub>2</sub>C=CR<sup>15</sup> oder Y<sub>2</sub>C=N-O steht, wobei die Gruppen Y vorzugsweise identisch sind und für gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl mit 5 oder 6 Ringgliedern und einem oder zwei aus O, N und S ausgewählten Heteroatomen stehen und R<sup>15</sup> H oder CH<sub>3</sub>, vorzugsweise H, bedeutet.
10. Verbindungen nach Anspruch 9, in denen die Reste Y 0, 1 oder 2 Substituenten tragen, wobei die Substituenten aus C<sub>1-3</sub>-Alkyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, Halogen, OH, NO<sub>2</sub>, CN und NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, wie in Anspruch 1 definiert, ausgewählt sind.

11. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 – 10, in denen die Substituenten Y identisch sind und aus Phenyl, 4-Methoxyphenyl und 3-Methyl-2-thienyl ausgewählt sind.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), nach Anspruch 1, in welchem man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



in der R¹ bis R⁷, A¹ und X wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) umsetzt:



worin A² und Z wie in Anspruch 1 definiert sind und D eine Gruppe darstellt, die mit der N-H-Gruppierung der Verbindung der allgemeinen Formel (II) unter Bildung von HD reagieren kann, insbesondere Halogen.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Exzipienten und mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 11 definiert.

14. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 11 zur Anwendung in einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

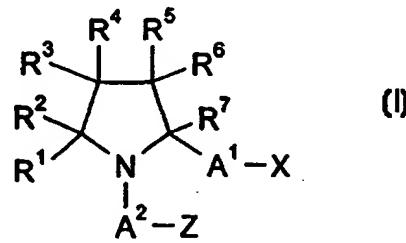
15. Verwendung der Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Krankheiten, die durch eine Verstärkung der GABAergen Neurotransmission gelindert oder geheilt werden können.

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : <b>C07D 207/16, 207/08, 409/14, A61K 31/401, 31/4015, 31/40, A61P 25/00</b>		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/14064</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP99/06486</b>		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	16. März 2000 (16.03.00)
(22) Internationales Anmeldedatum: 3. September 1999 (03.09.99)		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, TR, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) Prioritätsdaten: 198 40 611.8 5. September 1998 (05.09.98) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(71)(72) Anmelder und Erfinder: WANNER, Klaus [DE/DE]; Kreillerstrasse 122, D-81825 München (DE).		(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 20. Juli 2000 (20.07.00)	
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FÜLEP, Günther [DE/DE]; Grasser Strasse, D-80339 München (DE). HÖFNER, Georg [DE/DE]; Am Olivberg 44, D-83607 Holzkirchen (DE).			
(74) Gemeinsamer Vertreter: WANNER, Klaus; Kreillerstrasse 122, D-81825 München (DE).			

(54) Title: GABA UPTAKE INHIBITORS HAVING A PYRROLIDINE STRUCTURE

## (54) Bezeichnung: GABA-UPTAKE-INHIBITOREN MIT PYRROLIDINSTRUKTUR



## (57) Abstract

The invention relates to compounds of general formula (I) wherein R<sup>1</sup> to R<sup>7</sup>, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, X and Z are defined as in Claim No. 1. These compounds are suited as GABA uptake inhibitors for treating diseases such as epilepsy.

## (57) Zusammenfassung

Beschrieben werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin  $R^1$  bis  $R^7$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ , X und Z wie in Anspruch 1 definiert sind. Diese Verbindungen eignen sich als GABA-uptake-Inhibitoren zur Behandlung von Krankheiten wie beispielsweise Epilepsie.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7	C07D207/16	C07D207/08	C07D409/14	A61K31/401	A61K31/4015
	A61K31/40	A61P25/00			

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 45115 A (TROPHIX PHARM INC) 4 December 1997 (1997-12-04)  compound B12, B13 page 39 -page 40; example 18 ---	2-6, 9-11, 13, 14
X	GB 2 145 081 A (WELLCOME FOUND) 20 March 1985 (1985-03-20) claim 1; example 1 ---	2-5, 9, 10, 13, 14
A	WO 87 00171 A (NOVO INDUSTRI AS) 15 January 1987 (1987-01-15) claim 1; examples ---	2-15
A	EP 0 346 927 A (WARNER LAMBERT CO) 20 December 1989 (1989-12-20) claim 1 ---	2, 13-15
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 March 2000

Date of mailing of the international search report

22/03/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 514 414 A (BONDINELL WILLIAM E ET AL) 30 April 1985 (1985-04-30) claim 1 -----	2,13-15
A	US 4 383 999 A (BONDINELL WILLIAM E ET AL) 17 May 1983 (1983-05-17) claim 1 -----	2,13-15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/06486

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
  
  
  
  
  
2.  Claims Nos.: 1 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
See Additional matter PCT/ISA/210
  
  
  
  
  
  
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
  
  
  
  
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Additional matter PCT/ISA/210

Continuation of Field I.2

Claim No. 1

The relevant Patent Claim No. 1 relates to an excessively large number of possible compounds of which only a small proportion can be supported by the description under the terms of PCT Article 6 and/or can be regarded as being disclosed in the patent application under the terms of PCT Article 5. In the case in question, the patent claim lacks the corresponding support and the patent application lacks the necessary disclosure to such a degree that a meaningful search appears to be impossible to conduct with respect to the entire scope for which protection is sought. For this reason, the search was directed at compounds in accordance with Claims Nos. 2-11.

The applicant is therefore advised that patent claims or sections of patent claims laid to inventions for which no international search report was drafted normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). Similar to the authority entrusted with the task of carrying out the international preliminary examination, the EPO also does not generally carry out a preliminary examination of subject matter for which no search has been conducted. This is also valid in the case when the patent claims have been amended after receipt of the international search report (PCT Article 19), or in the case when the applicant submits new patent claims pursuant to the procedure in accordance with PCT Chapter II.

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9745115	A	04-12-1997	AU	3153097 A	05-01-1998
			CA	2254833 A	04-12-1997
			CZ	9804042 A	17-11-1999
			NO	985711 A	07-12-1998
GB 2145081	A	20-03-1985	NONE		
WO 8700171	A	15-01-1987	AT	67196 T	15-09-1991
			AU	599326 B	19-07-1990
			AU	6133686 A	30-01-1987
			CA	1284503 A	28-05-1991
			DE	3681441 A	17-10-1991
			DK	100887 A,B,	26-02-1987
			EP	0236342 A	16-09-1987
			ES	556659 D	01-12-1987
			ES	8800927 A	16-02-1988
			FI	870810 A,B,	25-02-1987
			GR	861650 A	30-10-1986
			IE	59084 B	12-01-1994
			JP	7103116 B	08-11-1995
			JP	62503172 T	17-12-1987
			LU	90130 A	24-10-1997
			NO	870781 A,B,	25-02-1987
			NZ	216657 A	27-10-1989
			PT	82841 A,B	01-07-1986
			US	5010090 A	23-04-1991
			ZA	8604608 A	25-02-1987
EP 0346927	A	20-12-1989	US	4910312 A	20-03-1990
			JP	2042058 A	13-02-1990
			US	5053521 A	01-10-1991
			US	5116988 A	26-05-1992
US 4514414	A	30-04-1985	NONE		
US 4383999	A	17-05-1983	AT	12933 T	15-05-1985
			AU	552050 B	22-05-1986
			AU	8400382 A	02-12-1982
			DK	232982 A	27-11-1982
			EP	0066456 A	08-12-1982
			GR	76444 A	10-08-1984
			IE	53037 B	11-05-1988
			JP	2057545 B	05-12-1990
			JP	57203063 A	13-12-1982
			ZA	8203610 A	27-04-1983

A. KLASSEFIZIERTUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 7 C07D207/16 C07D207/08 C07D409/14 A61K31/401 A61K31/4015  
 A61K31/40 A61P25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 45115 A (TROPHIX PHARM INC) 4. Dezember 1997 (1997-12-04)  Verbindungen B12, B13 Seite 39 -Seite 40; Beispiel 18 ---	2-6, 9-11, 13, 14
X	GB 2 145 081 A (WELLCOME FOUND) 20. März 1985 (1985-03-20) Anspruch 1; Beispiel 1 ---	2-5, 9, 10, 13, 14
A	WO 87 00171 A (NOVO INDUSTRI AS) 15. Januar 1987 (1987-01-15) Anspruch 1; Beispiele ---	2-15
A	EP 0 346 927 A (WARNER LAMBERT CO) 20. Dezember 1989 (1989-12-20) Anspruch 1 ---	2, 13-15
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
16. März 2000	22/03/2000
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  De Jong, B

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 514 414 A (BONDINELL WILLIAM E ET AL) 30. April 1985 (1985-04-30) Anspruch 1 -----	2,13-15
A	US 4 383 999 A (BONDINELL WILLIAM E ET AL) 17. Mai 1983 (1983-05-17) Anspruch 1 -----	2,13-15

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06486

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. 1  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2.  Ansprüche Nr. 1  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
  
3.  Ansprüche Nr. 1  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
  
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. 1.
  
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

### Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/SA/ 210

## Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1

Der geltende Patentanspruch 1 bezieht sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt dem Patentanspruch die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf Verbindungen gemäß Ansprüche 2-11 gerichtet.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9745115	A	04-12-1997	AU	3153097 A	05-01-1998
			CA	2254833 A	04-12-1997
			CZ	9804042 A	17-11-1999
			NO	985711 A	07-12-1998
GB 2145081	A	20-03-1985	KEINE		
WO 8700171	A	15-01-1987	AT	67196 T	15-09-1991
			AU	599326 B	19-07-1990
			AU	6133686 A	30-01-1987
			CA	1284503 A	28-05-1991
			DE	3681441 A	17-10-1991
			DK	100887 A,B,	26-02-1987
			EP	0236342 A	16-09-1987
			ES	556659 D	01-12-1987
			ES	8800927 A	16-02-1988
			FI	870810 A,B,	25-02-1987
			GR	861650 A	30-10-1986
			IE	59084 B	12-01-1994
			JP	7103116 B	08-11-1995
			JP	62503172 T	17-12-1987
			LU	90130 A	24-10-1997
			NO	870781 A,B,	25-02-1987
			NZ	216657 A	27-10-1989
			PT	82841 A,B	01-07-1986
			US	5010090 A	23-04-1991
			ZA	8604608 A	25-02-1987
EP 0346927	A	20-12-1989	US	4910312 A	20-03-1990
			JP	2042058 A	13-02-1990
			US	5053521 A	01-10-1991
			US	5116988 A	26-05-1992
US 4514414	A	30-04-1985	KEINE		
US 4383999	A	17-05-1983	AT	12933 T	15-05-1985
			AU	552050 B	22-05-1986
			AU	8400382 A	02-12-1982
			DK	232982 A	27-11-1982
			EP	0066456 A	08-12-1982
			GR	76444 A	10-08-1984
			IE	53037 B	11-05-1988
			JP	2057545 B	05-12-1990
			JP	57203063 A	13-12-1982
			ZA	8203610 A	27-04-1983